

ГИБРИДНЫЕ ГИДРАЗОНЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБАЛЬДЕГИДОВ НА ОСНОВЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛА И ИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА УРОВЕНЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

© 2020 г. Т. Р. Овсепян*, М. Р. Акопян, Р. Е. Мурадян, Л. Э. Нерсисян, А. С. Агаронян,
И. С. Даниелян, Н. С. Минасян, А. А. Арутюнян**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
0014, Республика Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26
e-mail: *tag.hovsepyan@mail.ru; **harutyunyan.arthur@yahoo.com

Поступила в редакцию 20 марта 2020 г.

После доработки 26 марта 2020 г.

Принята к публикации 29 марта 2020 г.

В рамках изыскания новых подходов к созданию и дизайну молекул биологически активных соединений на основе 1,2,4-триазола осуществлен синтез ряда новых гидразоновых соединений (азометинов), содержащих фармакологически активные фрагменты бензофурана, его 5-метиланалога, 1,2,4-триазола, пиридина, индола, бензо[*d*][1,3]диоксола, в отсутствие катализаторов в спиртовой среде. Изучено их воздействие на уровень метилирования опухолевой ДНК в условиях *in vitro*. Впервые обнаружена ингибирующая метилирование ДНК способность у гибридных гетероциклических гидразонов на основе 1,2,4-триазола.

Ключевые слова: бензофуран, гибридная структура, гидразоны, ингибитор, метилирование ДНК, 1,2,4-триазол.

DOI: 10.31857/S0514749220120149

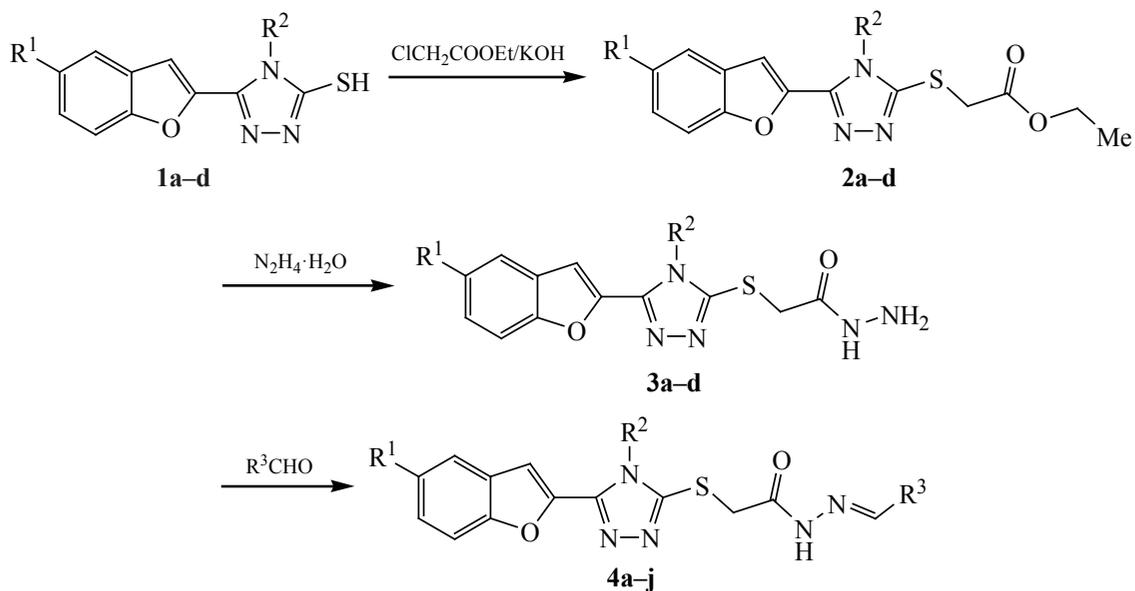
Известно, что кольцо пятичленного гетероцикла триазола является удобной основой для комбинирования различных биологически активных фрагментов, способствующих созданию новых гибридных молекул бифункционально действующих лекарственных средств [1, 2]. Синтезировано и изучено большое количество производных 1,2,4-триазола, обладающих противоопухолевой [1], противогрибковой [2], антибактериальной [3], противовирусной [4], противодиабетической [5] активностью и др., с низкой токсичностью и минимальными нежелательными побочными эффектами, лучшими фармакокинетическими характеристиками и таргетным действием 1,2,4-триазола, содержащие фармакофорные заместители, в том числе – гетероциклические, в положениях 2, 3, 4, 5 триазольного кольца проявили выраженную или

умеренную антибактериальную, противоопухолевую активность, способность ингибировать метилирование опухолевой ДНК [6–8].

В рамках этих исследований в представленной работе предпринят синтез новых производных 1,2,4-триазола, содержащих в своей структуре фармакологически активные гетероциклические кольца бензофурана, его 5-метиланалога, пиридина, индола, а также бензо[*d*][1,3]диоксола (схема 1).

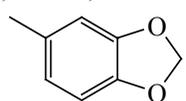
Указанные соединения представляют собой азометины – гидразоны пиридил-3-, диоксол-5- и индолил-3-карбальдегидов. Несмотря на многочисленность работ по изысканию биологически активных гидразонов [9], например на основе гидрида бензофуран-2-карбоновой кислоты и из-

Схема 1.

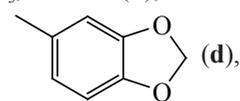


1a, b, c, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{All (a), Ph (b), Cy (c)}$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Bn (d)}$; **2a-d**, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{All (a), Ph (b), Cy (c)}$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Bn (d)}$; **3a-d**, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{All (a), Ph (b), Cy (c)}$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Bn (d)}$;

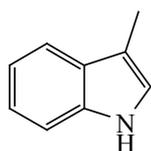
4a-j, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{All}$, $R^3 = \text{Py-3 (a)}$,



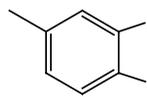
(b), $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{Py-3 (c)}$,



(d),

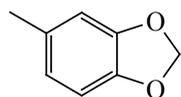


(e); $R^2 =$, $R^3 = \text{Py-3 (f)}$;

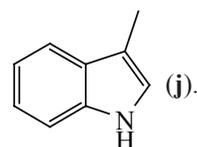


(g); $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Bn}$,

$R^3 = \text{Py-3 (h)}$,



(i),



(j).

атина [10], не обнаружены данные о гидразонах вышеупомянутых альдегидов, объединяющих в структуре физиологически активные гетероциклы и сульфанилзамещенные 4*H*-1,2,4-триазолы.

Ключевыми соединениями для синтеза служили 5-бензофурил- и 5-(5-метилбензофурил)замещенные 1,2,4-триазол-3-тиолы **1a-d**, полученные циклизацией соответствующих 1,4-замещенных тиосемикарбазидов по методу [11]. Взаимодействие тиольной группы с 2-хлорэтилацетатом в среде абсолютного этанола в присутствии эквимолярного количества KOH привело к соответствующим тиоэфирам **2a-d**, идентифицированным методами ИК и ЯМР спектроскопии. Отсутствие в ИК спектрах поглощений валентных колебаний тиольной группы ($2600\text{--}2500\text{ см}^{-1}$) и

наличие характеристических полос поглощений сложноэфирной группы $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}-\text{O}-$ в интервалах $1730\text{--}1728$ и $1257\text{--}1251\text{ см}^{-1}$ соответственно, подтверждают предположение о протекании реакции алкилирования исходных триазолил-3-тиолов **1a-d** по SH группе. Об этом свидетельствует и наличие сигналов протонов групп SCH_2 и CH_2CH_3 в спектрах ЯМР ^1H в ожидаемых интервалах. Полученные 1,2,4-триазолил-3-сульфанилацетаты легко подвергаются гидразинолизу с образованием соответствующих гидразидов **3a-d**, представляющих собой хроматографически чистые белые кристаллические вещества.

Существует несколько методов синтеза гидразонов ароматических и гетероциклических альдегидов в присутствии кислотных катализаторов

Содержание азотистых оснований в ДНК опухоли под воздействием изученных соединений.

Соединение	Содержание оснований в ДНК, мол %		Изменение уровня метилирования, % ^a
	5-МЦ±	Гуанин + Цитозин + 5-МЦ	
Источник ДНК (С-180) – контроль	0.64±0.02	42.66	
2a	0.58±0.02 <i>p</i> <0.05	43.02	9.4
2b	0.33±0.01 <i>p</i> <0.05	43.12	48
2d	0.74±0.01	42.54	
3a	0.96±0.01	44.46	
3b	0.61±0.03	43.92	
3d	1.02±0.02	45.16	
4a	0.64±0.02	43.86	
4b	0.86±0.01	44.04	
4c	0.52±0.03 <i>p</i> <0.05	44.80	18.8
4d	0.50±0.03 <i>p</i> <0.05	42.46	20
4e	0.56±0.02	44.12	12.5
4f	0.47±0.02 <i>p</i> <0.05	43.30	26.6
4g	0.32±0.01 <i>p</i> <0.05	42.24	50
4h	0.63±0.01	42.98	
4i	0.52±0.02 <i>p</i> <0.05	43.24	18.8

^a Данные не приведены для соединений, полностью лишенных активности.

[12], в условиях микроволнового облучения [13] или сплавления реагентов при определенных температурах [14], в том числе в ионной жидкости [15]. Из известных методов мы предпочли кипячение этанольного раствора смеси эквимольных количеств гидразидов **3a–d** и соответствующих альдегидов. Реакция завершается после 2–4 ч нагревания с образованием азометиннов **4a–j** в виде белых устойчивых кристаллов. Строение последних подтверждено методами ИК и ЯМР спектроскопии, состав и индивидуальность определены данными элементного анализа и ТСХ. В ИК спектрах соединений **4a–j** присутствуют двойные полосы поглощения в области 3260–3170 и 3080–3052 см⁻¹,

соответствующие валентным колебаниям связи N–H, характерные для *цис*- и *транс*-поворотных изомеров. Полосы валентных колебаний C=O группы, а также колебания вторичной амидной группы N–H наблюдаются в ожидаемых пределах 1690–1667 и 1596–1509 см⁻¹ соответственно. В спектрах ЯМР ¹H полученных азометиннов **4a–j** наблюдается раздвоение всех сигналов, что особенно ярко проявляется у синглетных сигналов SCH₂, OCH₂ групп и протона N–H группы гидразонного фрагмента. Это также является свидетельством существования этих соединений в состоянии *цис*- и *транс*-стереоизомерных форм. По интегральной интенсивности сигналов можно

определить количественное соотношение изомеров, соответствующее 25:75.

Изучено также влияние синтезированных азометинов **4a–j** на уровень метилирования опухолевой ДНК в опытах *in vitro* на модели саркомы 180 (С-180). Метилирование ДНК – один из основных механизмов регуляции экспрессии генов. Нарушение эпигенетических механизмов лежит в основе многих известных заболеваний, в том числе и онкологических. А тот факт, что эпигенетические модификации полностью обратимы, делает перспективным создание лекарственных средств, регулирующих работу эпигенетических механизмов [16]. В настоящее время для лечения лейкозов используются препараты, в основе механизма противоопухолевого действия которых лежит ингибирование уровня метилирования ДНК [17].

Уровень метилирования ДНК изучали на модели перевивной саркомы С-180 по методике [18]. Проведенные эксперименты показали, что четкое различие между образцами ДНК из опухолевой ткани после воздействия исследуемых соединений обнаруживается только в отношении содержания 5-метилцитозина 5-МЦ (см. таблицу).

Среди испытанных веществ существенным деметилирующим действием обладают соединения **4c–i**, принадлежащие к ряду целевых азометинов, среди них максимальную ингибирующую активность проявляет соединение **4g** – гидразон бензо[*d*][1,3]диоксола, содержащий циклогексильную группу в положении 4 триазольного кольца. Аналогичные результаты наблюдали и при изучении деметилирующей активности ранее описанных производных 1,2,4-триазола [19]. Умеренно подавляют уровень метилирования опухолевой ДНК соединения **2a** и **b** с этоксикарбонильной группой в тиоэфирном заместителе в положении 3 триазола, а гидразиды сульфанилуксусной кислоты **3a–d** лишены активности.

Таким образом, на основе пятичленного гетероцикла 1,2,4-триазола синтезированы азометины гибридной структуры, объединяющие в молекуле фрагменты известных физиологически активных соединений, являющиеся важными промежуточными продуктами для синтеза новых гетероциклических соединений.

Впервые у гибридных гетероциклических гидразонов на основе 1,2,4-триазола обнаружены ингибирующие метилирование опухолевой ДНК свойства, перспективные для изыскания новых противоопухолевых средств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители перед использованием очищали перегонкой, кристаллические исходные соединения – перекристаллизацией из подходящих растворителей. ИК спектры снимали на спектрометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» (корпорация «Thermo», США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C регистрировали на приборе «Varian Mercury-300VX» (США), в смеси растворителей ДМСО- d_6 - CCl_4 (1:3), рабочая частота – 300 или 75 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ осуществляли на автоматическом элементном анализаторе «EA 3000 Eurovector» (Италия). Температуры плавления определяли на столике «Voetius 72/2064» (Германия). Ход реакций и индивидуальность контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silikagel 60 F_{254} (Германия) в системах бензол–диоксан, 2:1 (**2a–d**), бензол–диоксан, 1:1 (**3a–d**, **4a–j**), проявление УФ-облучением.

4,5-Дизамещенные 4H-1,2,4-триазол-3-тиолы 1a–d синтезировали по методике [11].

Этиловые эфиры 4,5-замещенных 1,2,4-триазол-3-илсульфанилуксусных кислот 2a–d (общая методика). Смесь 1 ммоль триазола **1a–d** и 0.056 г (1 ммоль) КОН в 15 мл абсолютного этанола кипятили 20–30 мин, затем прибавляли 1 ммоль 2-хлорэтилацетата и продолжали кипячение 2–3 ч. После охлаждения добавляли 30 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этанола.

Этил 4-аллил-5-(бензофуран-2-ил)-4H-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил]ацетат (2a). Выход 0.31 г (90%), т.пл. 89–90°C, R_f 0.77. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1728 с (C=O), 1252 с (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.07 с (2H, SCH_2), 4.17 к (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 4.95–5.00 д.т (2H, NCH_2 , J 5.2, 1.7 Гц), 5.09 д.к (1H, $=\text{CH}_2$, J 17.1, 1.7 Гц), 5.25 д.к (1H, $=\text{CH}_2$, J 10.4, 1.7 Гц), 6.03 д.д.т (1H, $=\text{CH}$, J 17.1, 10.4, 5.2 Гц), 7.25–7.31 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.34–7.39 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.41 д (1H, $=\text{CH}$, J 1.0 Гц), 7.55–7.59 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.69 д.д.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6, 1.4,

0.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 34.6 (SCH_2), 46.7 (NCH_2), 60.9 (OCH_2), 107.1 (CH), 110.9 ($=\text{CH}_2$), 117.5 (CH), 121.3 (CH), 123.1 (CH), 125.1 (CH), 127.0, 131.2 (CH), 143.1, 146.7, 150.0, 154.2, 167.0. Найдено, %: С 59.27; Н 4.71; N 12.15. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 59.45; Н 4.98; N 12.23.

Этил 5-(бензофуран-2-ил)-4-фенил-4H-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил]ацетат (2b). Выход 0.28 г (73%), т.пл. 151–153°C, R_f 0.81. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1729 с ($\text{C}=\text{O}$), 1257 с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.30 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 4.07 с (2H, SCH_2), 4.18 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 7.16–7.32 м (2H_{аром}), 7.36–7.52 м (4H_{аром}), 7.59–7.67 м (3H_{аром}). Найдено, %: С 63.47; Н 4.23; N 11.29. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 63.30; Н 4.51; N 11.07.

Этил 5-(бензофуран-2-ил)-4-циклогексил-4H-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил]ацетат (2c). Выход 0.3 г (78%), т.пл. 72–74°C, R_f 0.70. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.30 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.23–1.52 м (3H, CH_2), 1.70–1.79 м (1H, CH_2), 1.88–2.03 м (3H, CH_2), 2.06–2.21 м (3H, CH_2), 4.15 с (2H, SCH_2), 4.19 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 4.40–4.51 м (1H, CH), 7.27–7.41 м (3H_{аром}), 7.55–7.59 м (1H_{аром}), 7.69–7.73 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7 (CH_3), 24.3 (CH_2), 25.5 (2 CH_2), 30.6 (2 CH_2), 34.5 (SCH_2), 56.6 (NCH), 60.8 (OCH_2), 108.6 (CH), 110.8 (CH), 121.4 (CH), 123.1 (CH), 125.1 (CH), 127.1, 146.4, 149.0, 154.3, 166.9 (CO). Найдено, %: С 62.49; Н 5.78; N 10.67. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 62.31; Н 6.01; N 10.90.

Этил 4-бензил-5-(5-метилбензофуран-2-ил)-4H-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил]ацетат (2d). Выход 0.28 г (68%), т.пл. 76–78°C, R_f 0.72. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1737 с ($\text{C}=\text{O}$), 1254 с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.44 с (3H, CH_3), 4.07 с (2H, SCH_2), 4.17 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 5.56 с (2H, NCH_2), 7.11–7.43 м (9H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 20.7 (CH_3), 34.5 (SCH_2), 47.8 (NCH_2), 60.8 (OCH_2), 106.9 (CH), 110.4 (CH), 121.0 (CH), 126.2 (2 CH), 126.5 (CH), 127.0, 127.4 (CH), 128.2 (2 CH), 132.2, 134.8, 143.1, 146.9, 150.3, 152.7, 167.0 (CO). Найдено, %: С 64.59; Н 5.08; N 10.57. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 64.84; Н 5.20; N 10.68.

Гидразиды замещенных 1,2,4-триазол-3-ил-сульфанилуксусных кислот **3a–d** получены по методике [15].

Гидразид (4-аллил-5-бензофуран-2-ил-4H-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил)уксусной кислоты (3a). Выход 0.25 г (76%), т.пл. 143–144°C, R_f 0.70. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3317 с, 3259 ш, 3090 сл, 3045 сл (NH, NH_2), 1677 с ($\text{C}=\text{O}$), 1627 с (NH_2), 1536 с (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.87 с (2H, SCH_2), 4.23 уш.с (2H, NH_2), 4.98 д.т (2H, NCH_2 , J 5.1, 1.6 Гц), 5.09 д.к (1H, $=\text{CH}_2$, J 17.1, 1.6 Гц), 5.24 д.к (1H, $=\text{CH}_2$, J 10.4, 1.6 Гц), 6.03 д.д.т (1H, $=\text{CH}$, J 17.1, 10.4, 5.1 Гц), 7.25–7.39 м (3H_{аром}), 7.55–7.59 м (1H_{аром}), 7.69 д.д.д (1H_{аром}, J 7.6, 1.4, 0.6 Гц), 9.33 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 54.42; Н 4.27; N 21.47. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 54.69; Н 4.59; N 21.26.

Гидразид (5-бензофуран-2-ил-4-фенил-4H-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил)уксусной кислоты (3b). Выход 0.28 г (77%), т.пл. 210–212°C, R_f 0.71. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3299 с, 3230 ш (NH, NH_2), 1667 с ($\text{C}=\text{O}$), 1613 с (NH_2), 1537 ср (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.90 с (2H, CH_2), 4.13 уш.с (2H, NH_2), 6.51 д (1H, $=\text{CH}$, J 0.8 Гц), 7.16–7.22 м (1H_{аром}), 7.29 т (1H, $=\text{CH}$, J 7.8, 1.3 Гц), 7.38–7.53 м (4H_{аром}), 7.60–7.67 м (3H_{аром}), 9.29 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 59.37; Н 4.42; N 18.87. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 59.16; Н 4.13; N 19.16.

Гидразид (5-бензофуран-2-ил-4-циклогексил-4H-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил)уксусной кислоты (3c). Выход 0.24 г (66%), т.пл. 197–198°C, R_f 0.67. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.18–1.52 м (3H, CH_2H), 1.69–1.78 м (1H, CH_2), 1.87–2.01 м (4H, CH_2CH_2), 2.05–2.21 м (2H, CH_2), 3.96 с (2H, SCH_2), 4.09 уш.с (2H, NH_2), 4.39–4.49 м (1H, CH), 7.27–7.42 м (3H_{аром}), 7.55–7.60 м (1H_{аром}), 7.69–7.73 м (1H_{аром}), 9.31 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.3 (CH_2), 25.5 (2 CH_2), 30.5 (2 CH_2), 34.8 (SCH_2), 55.6 (NCH), 108.6 (CH), 110.8 (CH), 121.4 (CH), 123.8 (CH), 125.1 (CH), 127.0, 143.2, 146.3, 150.0, 154.3, 165.7 (CO). Найдено, %: С 58.41; Н 5.35; N 18.66. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 58.20; Н 5.69; N 18.85.

Гидразид [4-бензил-5-(5-метилбензофуран-2-ил)-4H-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил]уксусной кислоты (3d). Выход 0.24 г (61%),

т.пл. 194–195°C, R_f 0.69. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3327 с, 3185 ш (NH, NH₂), 1670 с (C=O), 1551 с (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.46 с (3H, CH₃), 3.89 с (2H, SCH₂), 4.11 уш.с (2H, NH₂), 5.55 с (2H, NCH₂), 7.11–7.42 м (9H_{аром}), 9.31 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.7 (CH₃), 34.9 (SCH₂), 47.8 (NCH₂), 104.4, 106.9 (CH), 110.4 (CH), 121.0 (CH), 126.2 (2CH), 126.4 (CH), 127.0, 127.3 (CH), 128.3 (2CH), 132.2, 135.0, 143.2, 146.9, 151.1, 152.7, 165.7 (CO). Найдено, %: С 60.89; Н 4.67; N 17.51. C₂₀H₁₉N₅O₂S. Вычислено, %: С 61.05; Н 4.86; N 17.80.

N¹-Замещенные метилен-Е-гидразиды 1,2,4-триазол-3-илсульфанилуксусных кислот 4a–j (общая методика). Смесь 1 ммоль гидразида **3a–d** и 1 ммоль соответствующего альдегида в 20 мл этанола при перемешивании кипятили в течение 2–4 ч. По охлаждении выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

Пиридин-3-илметилен-Е-гидразид (4-аллил-5-бензофуран-2-ил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илсульфанилуксусной кислоты (4a)). Выход 0.40 г (95%), т.пл. 189–191°C, R_f 0.64. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3176 с, 3080 ш (NH), 1675 с (C=O), 1587 с (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.47 с (2H, SCH₂), 5.01 д.т (2H, NCH₂, J 5.1, 1.6 Гц), 5.10 д.к (1H, =CH₂, J 17.1, 1.6 Гц), 5.25 д.к (1H, =CH₂, J 10.3, 1.6 Гц), 6.04 д.д.т (1H, =CH, J 17.1, 10.3, 5.1 Гц), 7.25–7.42 м (4H_{аром}), 7.54–7.58 м (1H, Py), 7.66–7.70 м (1H, Py), 8.00–8.05 м (2H_{аром}), 8.48 д.д (1H, Py, J 4.7, 1.5 Гц), 8.74 д (1H, Py, J 1.9 Гц), 11.74 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 60.38; Н 4.27; N 20.31. C₂₁H₁₈N₆O₂S. Вычислено, %: С 60.27; Н 4.33; N 20.09.

Бензо[1,3]диоксол-5-илметилен-Е-гидразид (4-аллил-5-бензофуран-2-ил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илсульфанилуксусной кислоты (4b)). Выход 0.42 г (91%), т.пл. 183–185°C, R_f 0.68. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3195 с, 3084 ш (NH), 1677 с (C=O), 1596 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.41 с (2H, SCH₂), 5.01 д.т (2H, NCH₂, J 5.1, 1.6 Гц), 5.10 д.к (1H, =CH₂, J 17.1, 1.6 Гц), 5.25 д.к (1H, =CH₂, J 10.3, 1.6 Гц), 5.96 с (2H, OCH₂), 6.00 с (2H, OCH₂), 6.04 д.д.т (1H, =CH, J 17.1, 10.3, 5.1 Гц), 6.75–6.81 м (1H_{аром}), 7.01 д.д (1H_{аром}, J 8.1, 1.6 Гц), 7.18 д (1H_{аром}, J 1.6 Гц), 7.24–7.39 м (3H_{аром}), 7.54–7.58 м (1H_{аром}), 7.65–7.69 м (1H_{аром}), 7.87 с (1H, =NCH),

11.42 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.72; Н 3.69; N 12.87. C₂₃H₁₉N₅O₄S. Вычислено, %: С 59.98; Н 3.94; N 13.20.

Пиридин-3-илметилен-Е-гидразид (5-бензофуран-2-ил-4-фенил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илсульфанилуксусной кислоты (4c)). Выход 0.42 г (92%), т.пл. 226–228°C, R_f 0.69. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3259 с, 3052 ш (NH), 1699 с (C=O), 1553 ос (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.11 с (2H, SCH₂), 6.52 д (1H, =CH, J 0.8 Гц), 7.16–7.43 м (4H_{аром}), 7.47–7.55 м (3H_{аром}), 7.61–7.67 м (3H_{аром}), 8.02–8.08 м (2H_{аром}), 8.49–8.53 м (1H, Py), 8.75–8.77 м (1H, Py), 11.75 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 63.23; Н 3.71; N 18.17. C₂₄H₁₈N₆O₂S. Вычислено, %: С 63.42; Н 3.99; N 18.49.

Бензо[1,3]диоксол-5-илметилен-Е-гидразид (5-бензофуран-2-ил-4-фенил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илсульфанилуксусной кислоты (4d)). Выход 0.40 г (81%), т.пл. 189–191°C, R_f 0.71. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3171 ш, 3081 ш (NH), 1674 ос (C=O), 1568 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.46 с (2H, SCH₂), 6.00 с (2H, OCH₂), 6.81 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.04 д.д (1H_{аром}, J 8.0, 1.6 Гц), 7.16–7.32 м (4H_{аром}), 7.38–7.42 м (1H_{аром}), 7.46–7.54 м (3H_{аром}), 7.61–7.68 м (3H_{аром}), 7.50 с (1H, N=CH), 11.46 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.49; Н 3.61; N 13.81. C₂₆H₁₉N₅O₄S. Вычислено, %: С 62.76; Н 3.84; N 14.07.

Индол-3-илметилен-Е-гидразид (5-бензофуран-2-ил-4-фенил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илсульфанилуксусной кислоты (4e)). Выход 0.26 г (53%), т.пл. 146–148°C, R_f 0.62. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.56 с (2H, SCH₂), 6.52 с (1H, =CH), 7.07–7.67 м (13H_{аром}), 8.10–8.24 м (2H, H_{аром} + N=CH), 11.21 с (1H, NH), 11.30 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 65.71; Н 3.67; N 16.85. C₂₇H₂₀N₆O₂S. Вычислено, %: С 65.83; Н 4.09; N 17.06.

Пиридин-3-илметилен-Е-гидразид (5-бензофуран-2-ил-4-циклогексил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илсульфанилуксусной кислоты (4f)). Выход 0.27 г (59%), т.пл. 220–223°C, R_f 0.69. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3185 ш, 3061 сл (NH), 1679 ос (C=O), 1578 с (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.20–1.52 м (3H, CH₂), 1.68–1.80 м (1H, CH₂), 1.89–2.22 м (3H, CH₂), 2.08–2.24 м (3H, CH₂), 4.42–4.53 м (1H, NCH), 4.56 с (2H, SCH₂), 7.27–7.42 м (4H_{аром}),

7.56–7.59 м (1H, Py), 7.69–7.73 м (1H, Py), 8.03–8.08 м (2H_{аром}), 8.50–8.53 м (1H, Py), 8.75–8.80 м (1H, Py), 11.78 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 62.79; Н 5.63; N 18.44. C₂₄H₂₄N₆O₂S. Вычислено, %: С 62.58; 5.25; N 18.24.

Бензо[1,3]диоксол-5-илметилден-Е-гидразид (5-бензофуран-2-ил-4-циклогексил-4H-[1,2,4]-триазол-3-илсульфанил)уксусной кислоты (4g). Выход 0.30 г (60%), т.пл. 221–223°C, R_f 0.66. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3292 с, 3045 сл (NH), 1674 ос (C=O), 1509 с (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.18–1.52 м (3H, CH₂), 1.69–1.78 м (1H, CH₂), 1.88–2.03 м (3H, CH₂), 2.09–2.24 м (3H, CH₂), 4.42–4.52 м (1H, NCH), 4.53 с (2H, SCH₂), 6.00 с (2H, OCH₂), 6.21 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.05 д.д (1H_{аром}, J 8.0, 1.5 Гц), 7.22–7.42 м (4H_{аром}), 7.55–7.59 м (1H_{аром}), 7.69–7.72 м (1H_{аром}), 7.90 с (1H, NCH), 11.49 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.47; Н 4.27; N 13.67. C₂₆H₂₅N₅O₄S. Вычислено, %: С 62.01; Н 5.00; N 13.91.

Пиридин-3-илметилден-Е-гидразид [4-бензил-5-(5-метилбензофуран-2-ил)-4H-[1,2,4]-триазол-3-илсульфанил]уксусной кислоты (4h). Выход 0.41 г (85%), т.пл. 215–217°C, R_f 0.69. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3181 ш, 3045 сл (NH), 1686 ос (C=O), 1579 ос (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.44 с (3H, CH₃), 4.46 с (2H, SCH₂), 5.59 с (2H, NCH₂), 7.11–7.41 м (10H_{аром}), 7.99–8.05 м (2H_{аром}), 8.46–8.53 м (1H, Py), 8.73–8.79 м (1H, Py), 11.75 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 64.37; Н 4.46; N 17.58. C₂₆H₂₂N₆O₂S. Вычислено, %: С 64.71; 4.60; N 17.42.

Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметилден-Е-гидразид [4-бензил-5-(5-метилбензофуран-2-ил)-4H-[1,2,4]-триазол-3-илсульфанил]уксусной кислоты (4i). Выход 0.48 г (91%), т.пл. 240–243°C, R_f 0.67. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3295 ш, 3062 сл (NH), 1667 ос (C=O), 1561 с (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.44 с (3H, CH₃), 4.42 с (2H, SCH₂), 5.59 с (2H, NCH₂), 5.98 с (2H, OCH₂), 6.76–6.82 м (1H_{аром}), 7.00–7.43 м (11H_{аром}), 7.87 с (1H, NCH), 11.44 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.72; Н 4.23; N 13.11. C₂₈H₂₃N₅O₄S. Вычислено, %: С 63.98; 4.41; N 13.32.

Индол-3-илметилден-Е-гидразид [4-бензил-5-(5-метилбензофуран-2-ил)-4H-[1,2,4]-триазол-3-илсульфанил]уксусной кислоты (4j). Выход 0.28 г (54%), т.пл. 183–186°C, R_f 0.63. Спектр

ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.44 с (3H, CH₃), 4.55 с (2H, SCH₂), 5.59 с (2H, NCH₂), 7.05–7.44 м (12H_{аром}), 7.53–7.63 м (1H_{аром}), 8.07–8.25 м (2H_{аром}), 11.21 с (1H, NH), 11.29 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 66.59; Н 4.37; N 15.89. C₂₉H₂₄N₆O₂S. Вычислено, %: С 66.90; 4.65; N 16.14.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fan Y.-L., Ke X., Liu M. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 791–802. doi 10.1002/jhet.3112
2. Gupta M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4919–4923. doi 10.1016/j.bmcl.2011.06.007
3. Amir M., Ahsan I., Akhter W., Khan S.A., Ali I. *Indian J. Chem. B.* **2011**, *50*, 207–213.
4. Umashankara M., Macfadden K., Zentner I., Schön A., Rajagopal S., Tuzer F., Kuriakose S.A., Contarino M., Lalonde J., Freire E., Chaiken I. *Chem. Med. Chem.* **2010**, *5*, 1871–1879. doi 10.1002/cmcd.201000222
5. Du X., Lizarzaburu M., Turcotte S., Lee T., Greenberg J., Shan B., Fan P., Ling Y., Medina J.C., House J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3774–3779. doi 10.1016/j.bmcl.2011.04.053
6. Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Минасян Н.С., Арсенян Ф.Г., Нерсесян Л.Э., Агаронян А.С., Даниелян И.С. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 1098–1104. [Hovsepyan T.R., Dilanyan S.V., Minasyan N.S., Arsenyan F.H., Nersesyan L.E., Aharonyan A.S., Danielyan I.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 1390–1396.] doi 10.1134/S1070363218070071
7. Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Арсенян Ф.Г., Мурадян Р.Е., Минасян Н.С., Мелик-Оганджян Р.Г. *Хим.-фарм. ж.* **2018**, *52*, 18–21. [Hovsepyan T.R., Dilanyan S.V., Arsenyan F.H., Muradyan R.E., Minasyan N.S., Melik-Ohanjanyan R.G. *Pharm Chem. J.* **2018**, *52*, 22–25.] doi 10.1007/S11094-018-1830-5
8. Акопян М.Р., Овсепян Т.Р., Нерсесян Л.Э., Агаронян А.С., Даниелян И.С., Пароникян Р.В., Минасян Н.С. *ЖОХ.* **2017**, *87*, 782–787. [Hakobyan M.R., Hovsepyan T.R., Nersesyan L.E., Aharonyan A.S., Danielyan I.S., Paronikyan R.V., Minasyan N.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 973–978.] doi 10.1034/S1070363217050140
9. Verna G., Marella A., Shaquiquzzaman M., Akhtar M., Ali M.R., Alam M.M. *J. Pharmacy BioAllied Sci.* **2014**, *6*, 69–80. doi 10.4103/0975-7406.129170

10. Bhardwaj B., Jain S.C. *Der Pharma Chem.* **2014**, *6*, 272–278.
11. Калдрикян М.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Арсений Ф.Г. *Хим.-фарм. ж.* **2013**, *47*, 13–16. [Kaldrikyan M.A., Melik-Ohanjanyan R.G., Arsenyan F.H. *Farm. Chem. J.* **2013**, *47*, 191–194.] doi 10.1007/S11094-013-0924-3
12. Aguirre G., Boiani L., Cerecetto H., Fernandez M., Gonzales M., Denicola A., Otero L., Gambino D., Rigol C., Olea-Azar C., Faundez M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4885–4893. doi 10.1016/j.bmc.2004.07.003
13. Bazgir A. *J. Chem. Res.* **2006**, *1–2*, 1–2. doi 10.3184/030823406776331052
14. Yuye Y. *Asian J. Chem.* **2007**, *19*, 2476–2478.
15. Wang H., Sun L., Li X., Duan J., Pei W. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3223–3227. doi 10.1080/00397911.2010.517612
16. Долгов А.А., Овчинникова П.П., Филоненко Е.В. *Bull. Med. Internet Conferences.* **2017**, *7*, 1086–1089.
17. Howell P.M. Jr, Liu Z., Khong H.T. *Pharmaceuticals.* **2010**, *3*, 2022–2044. doi 10.3390/Ph3072022
18. Vanyushin B.F., Masin A.N., Vasiliev V.R. *Biochim. Biophys. Acta.* **1973**, *299*, 397–403. doi 10.1016/0005-2787(73)90264-5
19. Овсепян Т.Р., Акопян М.Р., Мурадян Р.Е., Нерсесян Л.Э., Агаронян А.С., Даниелян И.С., Минасян Н.С. *ЖОХ.* **2019**, *89*, 534–541. [Hovsepyan T.R., Hakobyan M.R., Muradyan R.E., Nersesyan L.E., Aharonyan A.S., Danielyan I.S., Minasyan N.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 673–679.] doi 10.1134/S1070363219040066

1,2,4-Triazole-Based Hybrid Hydrazones of Some Heterocyclic Aldehydes and Their Influence on the Level of DNA Methylation

T. R. Hovsepyan*, M. R. Hakobyan, R. E. Muradyan, L. E. Nersesyan, A. S. Aharonyan, I. S. Danielyan, N. S. Minasyan, and A. A. Harutyunyan**

Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014, Republic of Armenia, Yerevan, pr. Azatutyan 26
*e-mail: *tag.hovsepyan@mail.ru; **harutyunyan.arthur@yahoo.com*

Received December 25, 2020; revised October 20, 2020; accepted October 21, 2020

Hybridization is emerged as a promising strategy in the discovery of new drugs. In the present investigation a series of new hybrid hydrazones (azometines) of pharmacologically active heterocyclic aldehydes were synthesized on the basis of 1,2,4-triazole bearing benzofuran and 5-methylbenzofuran moiety, and characterized by analytical and spectral (IR, NMR ^1H , ^{13}C) data. The newly synthesized compounds were evaluated for their *in vitro* influence on the level of DNA methylation. It has been found that some of tested compounds showed significant inhibitory activity.

Keywords: benzofuran, hybrid, hydrazone, inhibitor, DNA methylation, 1,2,4-triazole