

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-(ТЕТРАГИДРО-4-ФЕНИЛ-2*H*-ПИРАН-4-ИЛ)-4*H*-1,2,4- ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

© 2021 г. Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, А. А. Агемян*, Г. А. Паносян,
Р. Е. Мурадян, А. Е. Тумаджян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26
e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 09.12.2020 г.

После доработки 25.12.2020 г.

Принята к публикации 25.12.2020 г.

Реакцией хлорангирида 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты с тиосемикарбазидом и последующей циклизацией полученного амида в присутствии КОН синтезирован 5-(тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол. Конденсацией последнего с арилметилхлоридами и амидометилгалогенидами получены *S*- и *S,N*-замещенные производные триазола. Изучена противовоспалительная активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновая кислота, тиосемикарбазид, 5-(тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол, (4-арилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламин, алкилирование

DOI: 10.31857/S0514749221020099

ВВЕДЕНИЕ

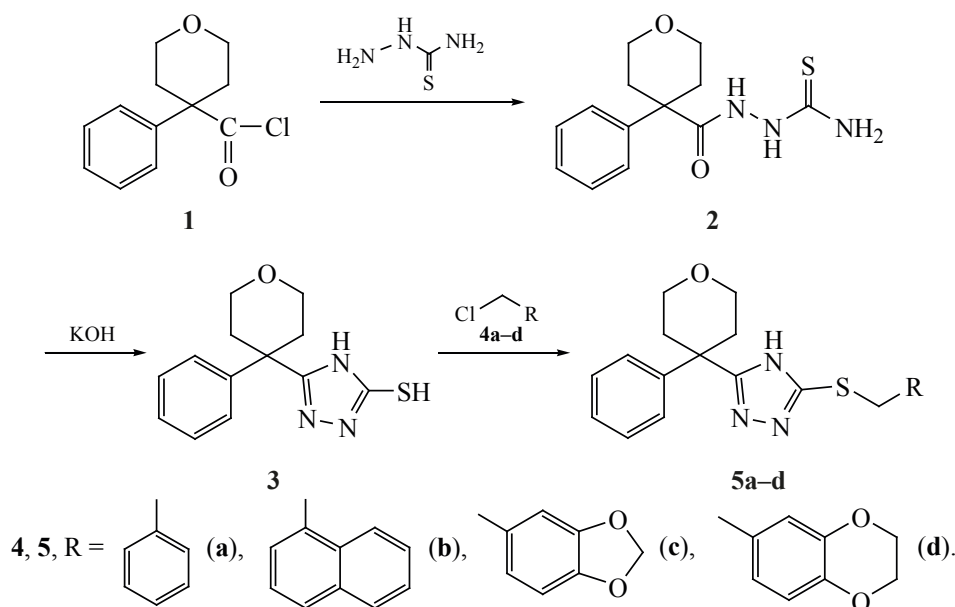
Структура 1,2,4-триазола входит в состав многих веществ, проявляющих различные виды биологической активности. Ряд производных 1,2,4-триазола используется в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов для лечения грибковых инфекций (флуконазол, итраконазол, терконазол), вирусных инфекций (рибавирин, Магаунос), психических расстройств (тразодон, нефазодон, альпразолам, триазолам), рака груди (летрозол, анастрозол), заболеваний сердечно-сосудистой системы (тиотриазолин, кардиотрил). Известны производные 1,2,4-триазола, проявляющие антибактериальную [1], аналептическую, местноанестезирующую, анальгетическую [2], противоопухолевую [3], жаропонижающую, противовоспалительную активность [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами велись исследования по синтезу и изучению фармакологической активности в ряду производных арилтетрагидропирана, а так как задача синтеза полифункциональных бигетероциклических соединений, содержащих 1,2,4-триазольный цикл, остается актуальной, в настоящей работе приведены результаты исследований по синтезу систем, в которых сочетаются указанные фрагменты.

В качестве исходного продукта для синтеза целевых соединений использован хлорангирид 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (1) [5]. Реакцией последнего с тиосемикарбазидом при охлаждении ледяной водой в присутствии сухого пиридина с 60% выходом получен замещенный карбоксамид **2**, который в водном растворе в

Схема 1



присутствии едкого кали подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием стартового соединения 5-(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола (**3**). Нами изучена реакция алкилирования последнего различными галогенидами, так как наличие в молекуле 1,2,4-триазол-3-тиола двух реакционных центров предполагает возможность протекания реакций алкилирования как по атому серы, так и по атому азота.

В качестве метилхлоридов использованы 1-(хлорметил)бензол (**4a**), 1-(хлорметил)нафталин (**4b**), 5-(хлорметил)бензо[*d*][1,3]диоксол (**4c**) и 6-(хлорметил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин (**4d**). Реакцию проводили в этанольном растворе в присутствии едкого кали и с 70–80% выходом выделили *S*-замещенные производные **5a–d**, в спектрах ЯМР ¹H которых присутствует сигнал протона триазольного цикла в области 13.50–13.60 м.д. (схема 1).

Конденсацией хлорангидридов хлор- и бромусусных кислот с (4-арилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламинами **6a, b** и замещенными анилинами **7a–c** были получены амидометилгалогениды **8a–d** и **9a–d**, которые также были использованы в реакциях алкилирования (схема 2).

Реакция взаимодействия тиола **3** с ацилхлоридами: 2-хлор-*N*-арилтетрагидропиранметилацет-

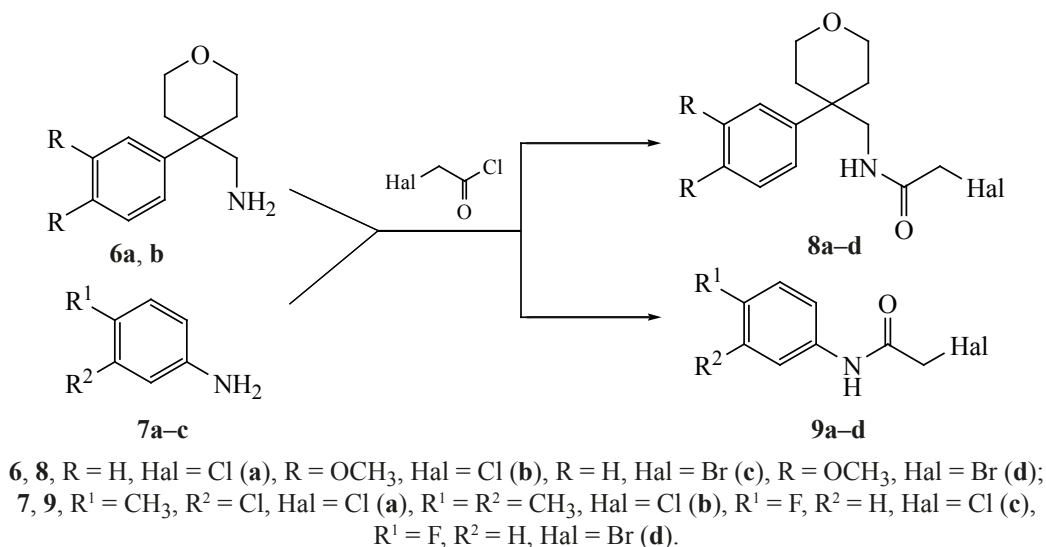
амидами **8a, b** и 2-хлор-*N*-арилацетамидами **9a–c** в этанольном растворе в присутствии эквимольного количества едкого кали также приводит исключительно к *S*-замещенным 1,2,4-триазолам **10a, b** и **11a–c** с выходами 65–75% (схема 3).

Нами была изучена реакция алкилирования тиола **3** и ацилбромидами. Оказалось, что даже при эквимольном соотношении тиола **3** и 2-бром-*N*-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]ацетамида (**8c**) реакция протекает с образованием *S,N*-дизамещенного триазола **12a**, который был выделен с 32% выходом, наряду с исходным тиолом. А взаимодействием тиола **3** с двукратным количеством ацилбромидов **8d** и **9d** были выделены продукты бис-замещения **12b** и **13** с высокими выходами (схема 4).

Строение и чистота полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и тонкослойной хроматографией.

Изучены противовоспалительные и анальгетические свойства синтезированных соединений в опытах на крысах линии Wistar [6]. В качестве контрольных препаратов использовали противовоспалительное средство вольтарен в дозе 10 мг/кг и индометацин в дозе 3 мг/кг. Исследуемые вещества вводили перорально в дозах 5 и 25 мг/кг. При исследовании противовоспалительной активности в остром и хроническом опытах установлено,

Схема 2



что вещества в использованных дозах не угнетают воспалительный отек лапы крыс и не обладают способностью задерживать развитие фибрино-грануляционной ткани при хроническом воспалении. При изучении анальгетических свойств установлено, что все вещества в указанных дозах не обладают болеутоляющим действием. В аналогичных условиях эксперимента эффективность вольтагена в тех же дозах составляла 60.8% ($P < 0.001$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на спектрометре

Varian Mercury-300 (США) в ДМСО-*d*₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Voëtius»(Германия). ТСХ проведена на пластинах Silufol UV-254, подвижная фаза бензол–ацетон, 2:1, проявитель – пары йода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту «хч».

Хлорангидрид 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (1) получен по методике [5].

2-Бром-N-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-метил]ацетамид (8с) получен по методике [7].

Схема 3

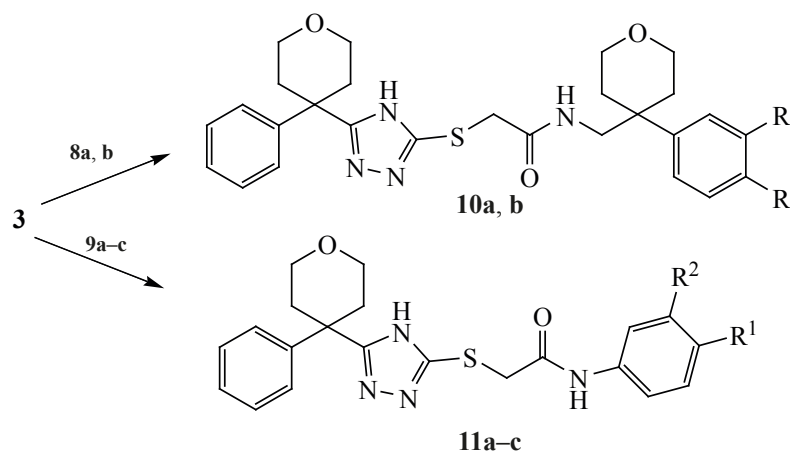
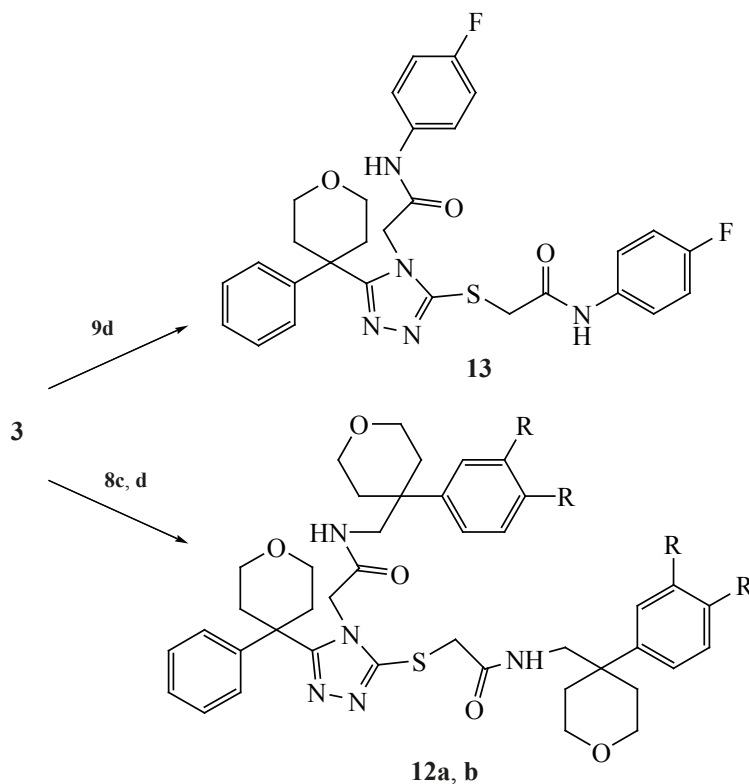


Схема 4



12, R = H (a), R = OCH₃ (b).

***N*-(Тиоуреа-1-ил)-4-(тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран)карбоксамид (2).** К смеси 9.1 г (0.1 моль) тиосемикарбазида в 100 мл сухого пиридина при перемешивании и охлаждении ледяной водой порциями присыпали 22.5 г (0.1 моль) хлорангидрида 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты, поддерживая температуру 0–2°C и перемешивали при этой температуре 4 ч. Реакционную смесь выливали в 50 мл воды и оставляли на 2–3 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 17.2 г (62%), т.пл. 221–222°C, *R*_f 0.35. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3434, 3275, 3180 (NH, NH₂), 1702 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.89–2.01 м (2H) и 2.44–2.55 м (2H, CH₂), 3.52–3.74 м (4H, OCH₂), 5.76 уш.с (1H, NH), 7.18–7.24 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.28–7.35 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.37–7.42 м (2H, *o*-C₆H₅), 7.59 уш.с (1H, NH), 9.20 уш.с (1H, NH), 9.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 33.4, 47.1, 64.2, 125.6, 126.3, 127.9, 143.0. Найдено, %: C 55.63; H 6.05; N 14.93; S 11.25. C₁₃H₁₇N₃O₂S. Вычислено, %: C 55.89; H 6.13; N 15.04; S 11.48.

5-(Тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (3). Раствор 11.0 г (0.04 моль) карбоксамид 2 и 4.8 г (0.08 моль) едкого кали в 75 мл воды нагревали 2 ч при 60–70°C. Затем добавляли 50 мл воды, отфильтровывали от взвесей и фильтрат подкисляли уксусной кислотой до кислой реакции. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 7.86 г (76%), т.пл. 248–250°C, *R*_f 0.48. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3057 (NH), 1574 и 1490 (C=C аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.09 д.д.д (2H, *J* 13.8, 11.0, 4.2 Гц) и 2.54–2.62 м (2H, CH₂), 3.47–3.56 м (2H) и 3.78 д.д.д (2H, OCH₂, *J* 11.7, 4.2, 3.0 Гц), 7.15–7.25 м (1H) и 7.27–7.33 м (4H, C₆H₅), 12.91 уш.с (1H) и 13.20 уш.с (1H, NH и SH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 33.9, 40.4, 63.7, 125.5, 126.4, 128.0, 143.9, 154.7, 166.7. Найдено, %: C 59.65; H 5.65; N 15.92; S 12.15. C₁₃H₁₅N₃OS. Вычислено, %: C 59.74; H 5.79; N 16.08; S 12.27.

***S*-Замещенные производные триазола 5а–д (общая методика).** К раствору 1.5 г (0.005 моль)

тиола **3** в 40 мл этанола прибавляли 0.28 г (0.005 моль) едкого кали и перемешивали 1 ч при температуре 30–40°C. Затем прибавляли по каплям 0.005 моль соответствующего хлорида **4a–d** в 30 мл этанола и нагревали 2 ч при 50–60°C. Отгоняли этанол, к остатку прибавляли 30 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали.

3-(Бензилтио)-5-(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол (5a). Выход 1.67 г (83%), т.пл. 158–160°C (бензол), R_f 0.61. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3080 (NH), 1543 и 1496 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.07–2.18 м (2H) и 2.62–2.70 м (2H, CH_2), 3.40 т.д (2H, J 11.5 Гц) и 3.76–3.84 м (2H, OCH_2), 4.28 с (2H, SCH_2), 7.11–7.31 м (10H, C_6H_5), 13.50 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.9, 35.8, 41.0, 64.0, 125.2, 125.7, 126.5, 127.6, 127.7, 128.4, 137.4, 145.8. Найдено, %: C 68.21; H 5.93; N 11.78; S 9.07. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 68.35; H 6.02; N 11.96; S 9.12.

3-[(Нафталин-1-ил)метилтио]-5-(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол (5b). Выход 1.6 г (70%), т.пл. 148–150°C (бензол), R_f 0.75. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.10–2.21 м (2H) и 2.66–2.75 м (2H, CH_2), 3.40–3.50 м (2H) и 3.79–3.87 м (2H, OCH_2), 4.78 с (2H, SCH_2), 7.14–7.33 м (6H), 7.39–7.53 м (3H), 7.71–7.77 м (1H), 7.82–7.87 м (1H) и 8.10–8.16 м (1H_{аром}), 13.59 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.6, 34.9, 41.1, 64.0, 123.5, 124.6, 125.1, 125.3, 125.4, 125.6, 125.8, 127.0, 127.0, 127.6, 127.8, 128.1, 130.9, 132.7, 133.3. Найдено, %: C 71.68; H 5.69; N 10.33; S 7.85. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 71.79; H 5.77; N 10.47; S 7.99.

3-{(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метилтио}-5-(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол (5c). Выход 1.7 г (75%), т.пл. 104–105°C (этанол), R_f 0.76. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.07–2.18 м (2H) и 2.63–2.71 м (2H, CH_2), 3.36–3.46 м (2H) и 3.76–3.84 м (2H, OCH_2), 4.20 с (2H, SCH_2), 5.93 с (2H, OCH_2O), 6.62 д (1H, J 8.0 Гц), 6.73 д.д (1H, J 8.0, 1.7 Гц) и 6.83 д (1H, C_6H_3 , J 1.7 Гц), 7.11–7.19 м (1H) и 7.22–7.29 м (4H, C_6H_5), 13.57 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.9, 35.8, 41.0, 64.0, 100.3, 107.3, 108.9, 121.7, 125.2, 125.7, 127.7, 131.1, 144.7, 145.8, 146.1, 146.9. Найдено,

%: C 63.65; H 5.26; N 10.56; S 8.08. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 63.78; H 5.35; N 10.63; S 8.11.

3-{(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-метилтио}-5-(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол (5d). Выход 1.8 г (78%), т.пл. 143–145°C (ацетон), R_f 0.72. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100 (NH), 1588 и 1556 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.12 д.д.д (2H, J 13.3, 11.6, 4.2 Гц) и 2.66 д (2H, CH_2 , J 13.3 Гц), 3.41 д.д (2H, J 11.6, 1.5 Гц) и 3.80 д.д.д (2H, OCH_2 , J 16.6, 4.2, 2.4 Гц), 4.17 с (2H, SCH_2), 4.20 с (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.64 д (1H, J 8.2 Гц), 6.72 д.д (1H, J 8.2, 2.0 Гц) и 6.80 д (1H, C_6H_3 , J 2.0 Гц), 7.11–7.19 м (1H) и 7.22–7.29 м (4H, C_6H_5), 13.54 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.0, 35.4, 41.1, 63.6, 64.0, 116.4, 117.3, 121.3, 125.3, 125.8, 127.8, 130.2, 142.3, 142.5, 142.7, 145.9, 147.9. Найдено, %: C 64.41; H 5.48; N 10.11; S 7.79. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 64.53; H 5.66; N 10.26; S 7.83.

2-Галогенацетамиды 8a–d и 9a–d (общая методика). К смеси 0.02 моль амина **6a**, **b** или **7a–c** и 1.6 г (0.02 моль) безводного пиридина в 70 мл сухого бензола при перемешивании и охлаждении ледяной водой прибавляли по каплям 0.02 моль соответствующего хлорангидрида бром- или хлоруксусной кислоты в 40 мл сухого бензола. Продолжали перемешивание при комнатной температуре 4 ч и еще 1 ч при 60°C. По охлаждении добавляли 30 мл воды, слои разделяли, бензольный слой промывали водой и растворитель отгоняли. Остаток кристаллизовали и перекристаллизовывали.

2-Хлор-N-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-метил]ацетамид (8a). Выход 3.5 г (65%), т.пл. 93–95°C (эфир), R_f 0.38. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.85 д.д.д (2H, J 13.9, 8.9, 3.7 Гц) и 1.99–2.07 м (2H, CH_2), 3.32 д (2H, NCH_2 , J 6.4 Гц), 3.44 д.д.д (2H, J 11.5, 8.9, 2.9 Гц) и 3.72 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.5, 5.6, 3.7 Гц), 3.88 с (2H, COCH_2), 7.16–7.24 м (1H) и 7.30–7.37 м (5H, C_6H_5 , NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.8, 40.3, 42.0, 48.6, 63.0, 125.7, 126.4, 128.0, 143.2, 165.3. Найдено, %: C 62.67; H 6.63; Cl 13.18; N 5.03. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: C 62.80; H 6.78; Cl 13.24; N 5.23.

2-Хлор-N-[(тетрагидро-4-(3,4-диметокси-фенил)-2H-пиран-4-ил]метил]ацетамид (8b).

Выход 4.4 г (68%), т.пл. 115–117°C (эфир), R_f 0.42. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.81 д.д.д (2H, J 13.9, 8.5, 3.7 Гц) и 1.93–2.02 м (2H, CH_2), 3.31 д (2H, NCH_2 , J 6.3 Гц), 3.46 д.д.д (2H, J 11.5, 8.5, 2.9 Гц) и 3.67–3.75 м (2H, OCH_2), 3.80 с (3H, OCH_3), 3.81 с (3H, OCH_3), 3.89 с (2H, COCH_2), 6.77–6.86 м (3H, C_6H_3), 7.28 уш.т (1H, NH, J 6.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.1, 39.8, 42.0, 48.5, 55.1, 55.3, 63.1, 111.0, 111.6, 118.6, 135.8, 147.2, 148.7, 165.3. Найдено, %: С 58.48; Н 6.53; Cl 10.72; N 4.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: С 58.62; Н 6.76; Cl 10.82; N 4.27.

2-Бром-*N*-{тетрагидро-4-(3,4-диметокси-фенил)-2*H*-пиран-4-ил}метил}ацетамид (8d). Выход 4.7 г (64%), т.пл. 125–126°C (эфир), R_f 0.38. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.79 д.д.д (2H, J 13.7, 7.9, 3.5 Гц) и 1.90–2.02 м (2H, CH_2), 3.28 д (2H, NCH_2 , J 6.2 Гц), 3.42 д.д.д (2H, J 11.3, 7.9, 2.7 Гц) и 3.65–3.74 м (2H, OCH_2), 3.80 с (3H, OCH_3), 3.81 с (3H, OCH_3), 3.88 с (2H, COCH_2), 6.77–6.84 м (3H, C_6H_3), 7.42 уш.т (1H, NH, J 6.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.1, 40.1, 42.0, 48.6, 55.1, 55.3, 63.1, 111.1, 111.6, 118.5, 135.8, 147.2, 148.7, 165.4. Найдено, %: С 51.47; Н 5.81; Br 21.33; N 3.62. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$. Вычислено, %: С 51.62; Н 5.96; Br 21.46; N 3.76.

2-Хлор-*N*-(3-хлор-4-метилфенил)ацетамид (9a). Выход 2.9 г (67%), т.пл. 108–110°C (бензол), R_f 0.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH_3), 4.08 с (2H, CH_2), 7.14 д (1H, H^5 , J 8.2 Гц), 7.36 д.д (1H, H^6 , J 8.2, 2.2 Гц) и 7.70 д (1H, H^2 , C_6H_3 , J 2.2 Гц), 10.07 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.8, 42.8, 117.5, 119.4, 129.9, 130.2, 133.1, 137.3, 163.7. Найдено, %: С 49.38; Н 4.03; Cl 32.39; N 6.21. $\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$. Вычислено, %: С 49.57; Н 4.16; Cl 32.51; N 6.42.

2-Хлор-*N*-(3,4-диметилфенил)ацетамид (9b). Выход 2.8 г (73%), т.пл. 103–105°C (бензол), R_f 0.47. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.21 с (3H, CH_3), 2.24 с (3H, CH_3), 4.07 с (2H, CH_2), 6.98 д (1H, H^5 , J 8.1 Гц), 7.26 д.д (1H, H^6 , J 8.1, 2.2 Гц) и 7.34 д (1H, H^2 , C_6H_3 , J 2.2 Гц), 9.78 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.6, 19.3, 42.9, 116.7, 120.4, 129.0, 130.8, 135.6, 136.0, 163.3. Найдено, %: С 60.61; Н 6.03; Cl 17.93; N 6.98. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 60.76; Н 6.12; Cl 17.94; N 7.09.

2-Хлор-*N*-(4-фторфенил)ацетамид (9c). Выход 2.7 г (71%), т.пл. 130–132°C (бензол), R_f 0.51. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.09 с (2H, CH_2), 6.95–7.03 м (2H) и 7.57–7.64 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 10.06 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.8, 114.5, 120.7, 134.5, 158.1, 163.6. Найдено, %: С 51.0; Н 3.65; Cl 18.75; F 10.0; N 7.36. $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClFNO}$. Вычислено, %: С 51.22; Н 3.76; Cl 18.90; F 10.13; N 7.47.

2-Бром-*N*-(4-фторфенил)ацетамид (9d). Выход 1.6 г (68%), т.пл. 127–128°C (бензол), R_f 0.49. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.07 с (2H, CH_2), 6.98–7.08 м (2H) и 7.61–7.65 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 10.09 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.9, 114.7, 120.8, 134.8, 158.3, 163.7. Найдено, %: С 41.32; Н 2.97; Br 34.32; F 8.03; N 7.98. $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrFNO}$. Вычислено, %: С 41.41; Н 3.04; Br 34.43; F 8.19; N 6.04.

3-Замещенные *N*-арилацетамиды 10a, б и 11a–с получены аналогично соединениям **5a–d** из 1.0 г (0.004 моль) тиола **3** и 0.004 моль замещенных 2-хлорацетамидов **8a, б и 9a–с**.

2-[5-(Тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио]-*N*-[(тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)метил]ацетамид (10a). Выход 1.27 г (68%), т.пл. 150–152°C (бензол), R_f 0.46. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3371, 3209 (NH), 1659 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.69–1.79 м (2H), 1.86–1.96 м (2H), 2.06–2.17 м (2H) и 2.55–2.63 м (2H, CH_2), 3.26 д (2H, NCH_2 , J 6.3 Гц), 3.32–3.44 м (4H, OCH_2), 3.63 с (2H, SCH_2), 3.60–3.81 м (4H, OCH_2), 7.10–7.29 м (11H, C_6H_5 и CONH), 13.65 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.7, 34.7, 34.8, 40.2, 48.6, 63.0, 63.9, 125.3, 125.6, 125.9, 126.2, 127.8, 127.9, 143.2, 167.1. Найдено, %: С 65.71; Н 6.48; N 11.21; S 6.48. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 65.83; Н 6.55; N 11.37; S 6.51.

2-[5-(Тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио]-*N*-{тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2*H*-пиран-4-ил}метил}ацетамид (10b). Выход 1.28 г (64%), т.пл. 248–250°C (бензол), R_f 0.41. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3337, 3205 (NH), 1662 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.65–1.77 м (2H), 1.84–2.00 м (4H) и 2.58 уш.д (2H, CH_2 , J 12.6 Гц), 3.12 уш.д (2H, NCH_2 , J 6.1 Гц), 3.28–3.36 м (2H, OCH_2), 3.34 с (2H, SCH_2), 3.42–3.51 м (2H, OCH_2), 3.55–3.70 м (4H, OCH_2), 3.76 с (3H, OCH_3), 3.77 с (3H, OCH_3), 6.72 д.д (1H, H^6 , J

8.4, 1.6 Гц), 6.75 д (1H, H⁵, *J* 8.4 Гц) и 6.81 д (1H, H², C₆H₃, *J* 1.6 Гц), 7.00–7.06 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.13–7.19 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.23–7.28 м (2H, *o*-C₆H₅), 9.36 уш.т (1H, CONH, *J* 6.1 Гц), 13.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.9, 35.6, 35.8, 40.1, 41.3, 49.7, 55.0, 55.3, 63.1, 64.5, 111.3, 111.6, 118.8, 124.4, 125.7, 126.9, 135.8, 146.9, 148.5, 149.6, 153.5, 165.1, 170.2. Найдено, %: С 62.97; Н 6.48; N 10.08; S 5.92. C₂₉H₃₆N₄O₅S. Вычислено, %: С 63.02; Н 6.57; N 10.14; S 5.80.

2-[5-(Тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-N-(3-хлор-4-метилфенил)ацетамид (11a). Выход 1.23 г (72.8%), т.пл. 180–182°C (бензол), *R*_f 0.63. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3301, 3184 (NH), 1651 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.06–2.17 м (2H, CH₂), 2.31 с (3H, CH₃), 2.59–2.67 м (2H, CH₂), 3.36–3.44 м (2H) и 3.72–3.80 м (2H, OCH₂), 3.89 с (2H, SCH₂), 7.10 д (1H, H⁵, C₆H₃, *J* 8.2 Гц), 7.10–7.16 м (1H) и 7.20–7.27 м (4H, C₆H₅), 7.26 д.д (1H, H⁶, *J* 8.2, 2.0 Гц) и 7.69 д (1H, H², C₆H₃, *J* 2.0 Гц), 10.07 уш.с (1H, CONH), 13.50 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.8, 34.9, 36.2, 41.1, 63.9, 117.3, 119.2, 125.3, 125.8, 127.8, 129.4, 130.2, 137.7, 145.6, 155.6, 162.2, 165.6. Найдено, %: С 59.58; Н 5.11; Cl 7.83; N 12.52; S 7.21. C₂₂H₂₃ClN₄O₂S. Вычислено, %: С 59.65; Н 5.23; Cl 8.00; N 12.65; S 7.24.

2-[5-(Тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-N-(3,4-диметилфенил)ацетамид (11b). Выход 1.18 г (74.6%), т.пл. 172–174°C (бензол), *R*_f 0.53. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3296, 3128 (NH), 1668 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.06–2.20 м (2H, CH₂), 2.20 с (3H, CH₃), 2.21 с (3H, CH₃), 2.63 уш.д (2H, CH₂, *J* 13.3 Гц), 3.41 уш.т (2H, *J* 11.3 Гц) и 3.72–3.80 м (2H, OCH₂), 3.87 с (2H, SCH₂), 6.95 уш.д (1H, *J* 8.1 Гц) и 7.10–7.31 м (7H_{аром}), 9.78 уш.с (1H, CONH), 13.69 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.6, 19.3, 34.9, 36.2, 41.1, 63.9, 116.5, 120.2, 125.3, 125.8, 127.8, 128.9, 130.4, 135.5, 136.3, 165.2. Найдено, %: С 65.25; Н 6.08; N 13.11; S 7.44. C₂₃H₂₆N₄O₂S. Вычислено, %: С 65.38; Н 6.20; N 13.26; S 7.59.

2-[5-(Тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-N-(4-фторфенил)ацетамид (11c). Выход 1.17 г (75.2%), т.пл. 168–170°C (бензол), *R*_f 0.50. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3265, 3154 (NH), 1658 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.:

2.05–2.17 м (2H) и 2.62 уш.д (2H, CH₂, *J* 13.2 Гц), 3.35–3.45 м (2H) и 3.71–3.79 м (2H, OCH₂), 3.89 с (2H, SCH₂), 6.90–6.99 м (2H, C₆H₄F), 7.11–7.28 м (5H, C₆H₅), 7.48–7.55 м (2H, C₆H₄F), 10.04 уш.с (1H, CONH), 13.50 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 34.9, 36.1, 41.1, 63.9, 114.4, 120.4, 125.3, 125.9, 127.8, 134.9, 145.6, 157.9, 165.5. Найдено, %: С 61.00; Н 5.07; F 4.48; N 13.37; S 7.68. C₂₁H₂₁FN₄O₂S. Вычислено, %: С 61.15; Н 5.13; F 4.61; N 13.58; S 7.77.

2-{[4-(2-Оксо-2-[(4-фенилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино)этил]-5-(4-фенилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]тио}-N-[(4-фенилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]ацетамид (12a). К раствору 1.0 г (0.004 моль) тиола **3** в 30 мл этанола прибавляли 0.23 г (0.004 моль) едкого кали и перемешивали при температуре 40–50°C до растворения едкого кали, примерно 1 ч. Затем к реакционной смеси прибавляли 1.19 г (0.004 моль) 2-бром-N-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-метил]ацетамида (**8c**) в 30 мл этанола и нагревали 6 ч при 60–65°C. Отгоняли растворитель, к остатку добавляли 30 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали. Выход **12a** 1.0 г (32%), т.пл. 195–198°C (этанол), *R*_f 0.56. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3308 (NH), 1692 (C=O), 1667 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.71–2.12 м (10H) и 2.48–2.55 м (2H, CH₂), 3.18 д (2H, NHCH₂, *J* 6.3 Гц), 3.32 д (2H, NHCH₂, *J* 6.3 Гц), 3.30–3.45 м (6H, OCH₂), 3.63–3.76 м (6H, OCH₂), 3.67 с (2H, SCH₂), 4.67 с (2H, NCH₂), 7.08–7.35 м (15H, C₆H₅), 7.55 уш.т (1H, NH, *J* 6.3 Гц), 7.70 уш.т (1H, NH, *J* 6.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.7, 32.8, 35.1, 36.7, 40.4, 40.5, 41.5, 48.9, 49.0, 50.5, 63.1, 64.0, 125.4, 125.5, 125.6, 126.4, 126.5, 127.6, 127.9, 128.0, 143.1, 143.2, 146.5, 151.8, 165.0, 165.7, 166.5. Найдено, %: С 67.92; Н 6.73; N 9.58; S 4.31. C₄₁H₄₉N₅O₅S. Вычислено, %: С 68.02; Н 6.82; N 9.67; S 4.43.

Фильтрат после отделения соединения **12a** подкисляли уксусной кислотой до нейтральной реакции, выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили, перекристаллизовывали из этанола. Получили 0.4 г вещества с т.пл. 248–250°C, константы которого соответствует таковым для тиола **3**.

N-{4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил]метил}-2-({4-[2-({4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил]метил}амино)-2-оксоэтил]-5-(4-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}тио)ацетамид (**12b**) получали аналогично **12a** из 1.0 г (0.004 моль) тиола **3** и 2.8 г (0.008 моль) 2-бром-*N*-{тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2*H*-пиран-4-ил]метил}ацетамида (**8d**). Выход 2.45 г (76%), т.пл. 221–222°C (этанол), R_f 0.42. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3293 (NH), 1685 (C=O), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.68–2.09 м (10H) и 2.45–2.58 м (2H, CH_2), 3.16 д (2H, NHCH_2 , J 6.4 Гц), 3.22 д (2H, NHCH_2 , J 6.4 Гц), 3.28–3.40 м (6H, OCH_2), 3.51–3.63 м (6H, OCH_2), 3.68 с (2H, SCH_2), 3.79 с (6H, OCH_3), 3.80 с (6H, OCH_3), 4.65 с (2H, NCH_2), 6.38–6.42 м (1H), 6.65–6.80 м (7H) и 7.18–7.34 м (3H_{аром}), 7.50 уш.т (1H, NH, J 6.4 Гц), 7.65 уш.т (1H, NH, J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.9, 34.8, 35.2, 39.7, 40.3, 40.9, 41.3, 41.8, 48.5, 49.7, 55.0, 55.3, 63.1, 63.8, 111.3, 111.6, 118.7, 124.4, 125.2, 125.8, 126.9, 127.6, 127.8, 135.8, 145.4, 147.2, 148.7, 153.5, 165.1, 166.7, 167.2. Найдено, %: C 63.98; H 6.73; N 8.22; S 3.65. $\text{C}_{45}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$. Вычислено, %: C 64.04; H 6.81; N 8.30; S 3.80.

N-(4-Фторфенил)-2-(4-{2-[4-фторфенил]-амино]-2-оксоэтил}-5-[4-(фенилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]тио)ацетамид (**13**). Получен аналогично **12b** из 1.0 г (0.004 моль) тиола **3** и 1.8 г (0.008 моль) 2-бром-*N*-(4-фторфенил)ацетамида (**9d**). Выход 1.7 г (78%), т.пл. 218–220°C (этанол), R_f 0.61. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3278 (NH), 1673 (C=O), 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.02–2.13 м (2H) и 2.58 д (2H, CH_2 , J 13.2 Гц), 3.35–3.45 м (2H) и 3.66–3.74 м (2H, OCH_2), 3.98 с (2H, SCH_2), 5.00 с (2H, NCH_2), 6.91–7.03 м (4H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.07–7.27 м (5H, C_6H_5), 7.44–7.52 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.55–7.63 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 10.08 уш.с (1H, NH), 10.23 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.2, 37.9, 41.7, 51.0, 64.0, 114.5, 114.6, 120.5, 120.6, 125.4, 125.5, 127.6, 134.4, 134.6, 146.6, 152.1, 157.9, 158.1, 163.1, 164.7, 165.7. Найдено, %: C 61.85; H 4.67; F 6.69;

N 12.37; S 5.62. $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.80; H 4.83; F 6.74; N 12.43; S 5.69.

ВЫВОДЫ

Исследована реакция алкилирования 5-(4-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1,2,4-триазол-3-тиола различными замещенными метилхлоридами и метилбромидами. Установлено, что в этанольном растворе в присутствии эквимольного количества едкого кали реакция алкилирования хлоридами протекает с образованием исключительно *S*-замещенных 1,2,4-триазолов, в то время как та же реакция с бромидами приводит к продуктам бис-замещения и образованию *S,N*-дизамещенных триазолов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Palekar V.S., Damle A.J., Shukla S.R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 5112–5116. doi 10.1016/j.ejmech.2009.07.023
2. Umut S.G., Nesrin G.K., Ozgur G., Yavuz K., Ekrem K., Samil I. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5738–5751. doi 10.1016/j.bms.2007.06.006
3. Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Арсенян Ф.Г., Мурадян Р.Е., Минасян Н.С., Мелик-Огаджанян Р.Г. *Хим.-фарм. ж.* **2018**, *52*, 22–25. doi 10.30906/0023-1134-2018-52-5-22-25
4. Gowda, J., Khader, A.M.A., Kalluraya, B., Shree, P., Shabaraya, A.R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4100–4106. doi 10.1016/j.ejmech.2011.06.010
5. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Асатрян Т.О., Минасян Н.С., Маркарян Э.А. *Хим. ж. Арм.* **2012**, *65*, 332–341.
6. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.* Ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К. **2012**.
7. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян Э.А. *Хим. ж. Арм.* **2011**, *64*, 97–104.

Synthesis and Anti-Inflammatory Properties of a Number Substituted 5-(Tetrahydro-4-phenyl-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thioles

Zh. S. Arustamyan, R. E. Margaryan, A. A. Aghekyan*, G. A. Panosyan,
R. E. Muradyan, and A. E. Tumajyan

*Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
pl. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: aaghekyan@mail.ru

Received December 9, 2020; revised December 25, 2020; accepted December 25, 2020

By the reaction of 4-phenyltetrahydropyran-4-carboxylic acid chloride with thiosemicarbazide and subsequent cyclization of obtained amid in the presence of KOH the 5-(tetrahydro-4-phenyl-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiole has been synthesized. By condensation of the latter thiole with arylmethylchlorides and amidomethylhalogenides *S*- and *S,N*-substituted derivatives of triazole have been obtained. The anti-inflammatory activity of the synthesized compounds has been investigated.

Keywords: 4-phenyltetrahydropyran-4-carboxylic acid, thiosemicarbazide, 5-(tetrahydro-4-phenyl-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiole, (4-aryltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methylamine, alkylation