

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, №2, 2011 Химический журнал Армении

УДК 547.792.2

СИНТЕЗ S-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-(4'-АЛКОКСИФЕНИЛ)-4-
ФЕНИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ
И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

М. А. ИРАДЯН, Н. С. ИРАДЯН, Р. В. ПАРОНИКЯН и Г. М. СТЕПАНЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, Ереван, 0014, пр. Азатутян, 26
Факс (288337) E-mail: nanraifok 54 @ mail.ru

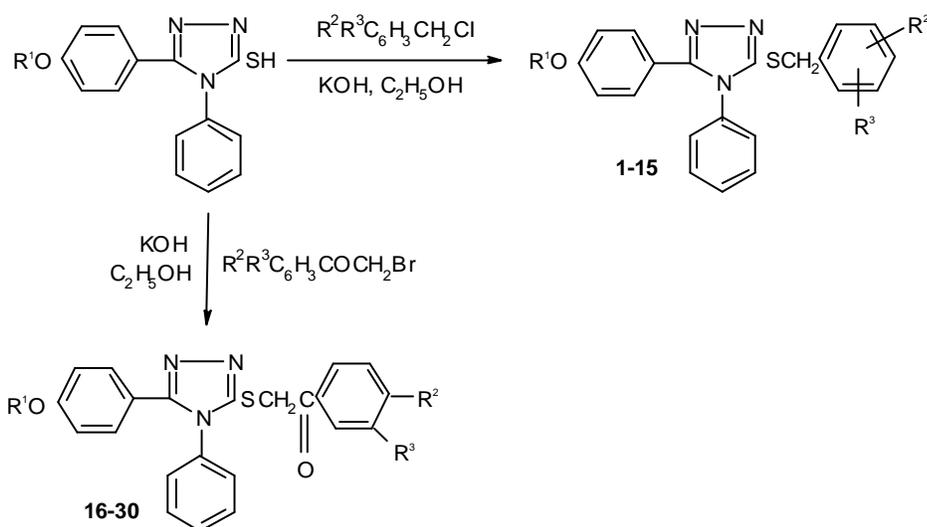
Поступило 20 XII 2010

Синтезированы S-замещенные производные 5-(4'-алкоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов, содержащие в качестве заместителя у атома серы замещенный бензильный и фенацильный радикалы. Исследованы масс-спектры, антибактериальные и противоопухолевые свойства ряда полученных соединений. Установлено, что бензильные производные подавляют рост только грамположительных микробов (стафилококки 209р, 1), а фенацильные в основном не обладают противомикробной активностью. Выявлены соединения, тормозящие рост саркомы 45 в пределах 35-48%.

Библ. ссылок 14.

Производные 1,2,4-триазола обладают широким спектром биологического действия и входят в структуры многих активных соединений, получивших применение в медицинской практике. Незаменимыми при эстрогензависимых онкологических заболеваниях являются аримидекс [1,2], ворозол [3] и летразол [4,5]. В качестве противовирусных средств применяются рибавирин [6] и триазавирин [7].

С целью изучения антибактериальных и противоопухолевых свойств в данной работе синтезированы производные 5-(4'-алкоксифенил)-3-бензил(фенацил)тио-4-фенил-4Н-1,2,4-триазолов (**1-30**), которые получены взаимодействием 5-(4'-алкоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с замещенными бензилхлоридами и фенацилбромидами в присутствии эквимольного количества гидроксида калия.

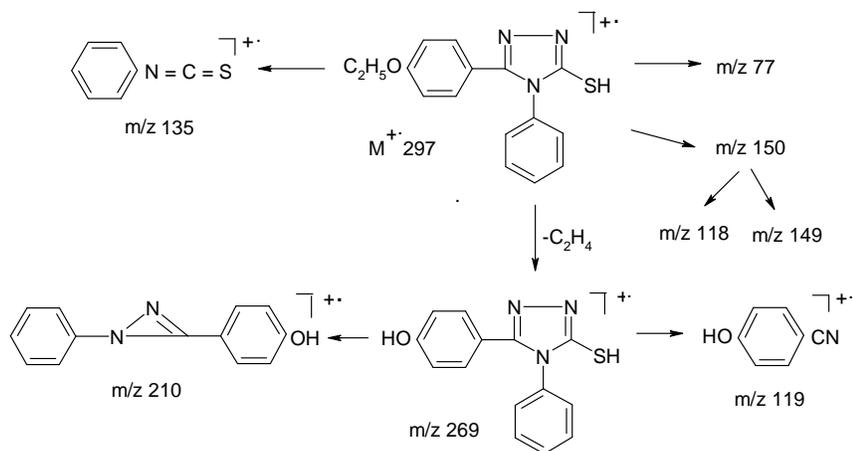


1-30. $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$. **1-15.** $\text{R}^2 = \text{H}, 4\text{-F}, 2(4)\text{-OR}^4$. $\text{R}^3 = \text{H}, 5\text{-Cl}, 3\text{-Br}, 3\text{-NO}_2$. $\text{R}^4 = \text{CH}_3\text{O} - \text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$. **16-30.** $\text{R}^2 = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{CH}_3\text{O}, \text{C}_2\text{H}_5\text{O}, \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$. $\text{R}^3 = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$.

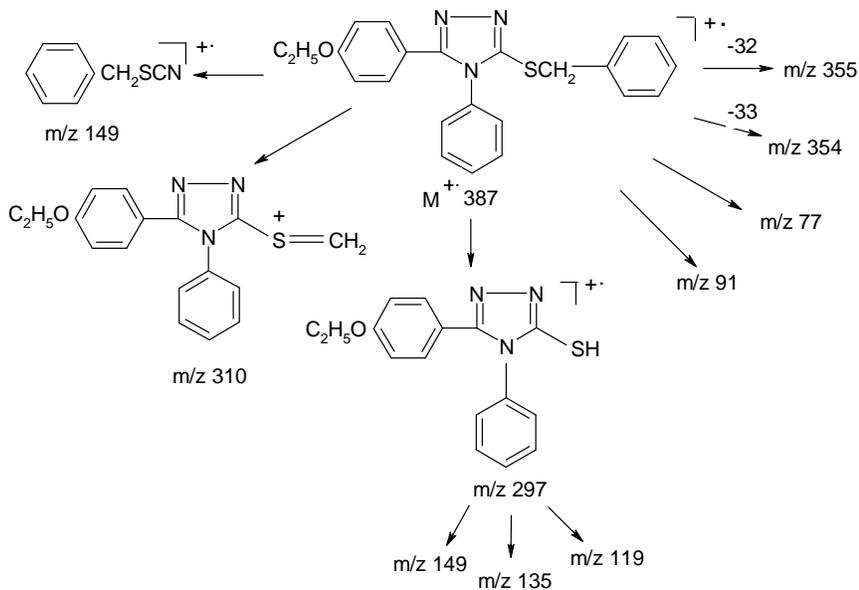
Структуры соединений **1-30** подтверждены данными ЯМР ^1H , ИК- и масс-спектров. В спектрах ЯМР ^1H бензильных производных **1-15** сигнал метиленовых протонов SCH_2 -группы наблюдается в области 4.32-4.40 м.д., а фенацильных производных – в области 4.79-4.88 м.д., что свидетельствует о S-замещении триазольного кольца [8-10]. Наличие SCH_2 -группы и интенсивного поглощения $\text{C}=\text{O}$ -группы в ИК-спектрах свидетельствует о кетостроении фенацильных производных (**16-30**).

Исследованы масс-спектры исходного триазола и соединений **1,16** и **18**. Следует отметить, что по ряду особенностей их распад подобен распаду соответствующих 5-(4-метоксифенильных)производных, подробно описанному в работе [10].

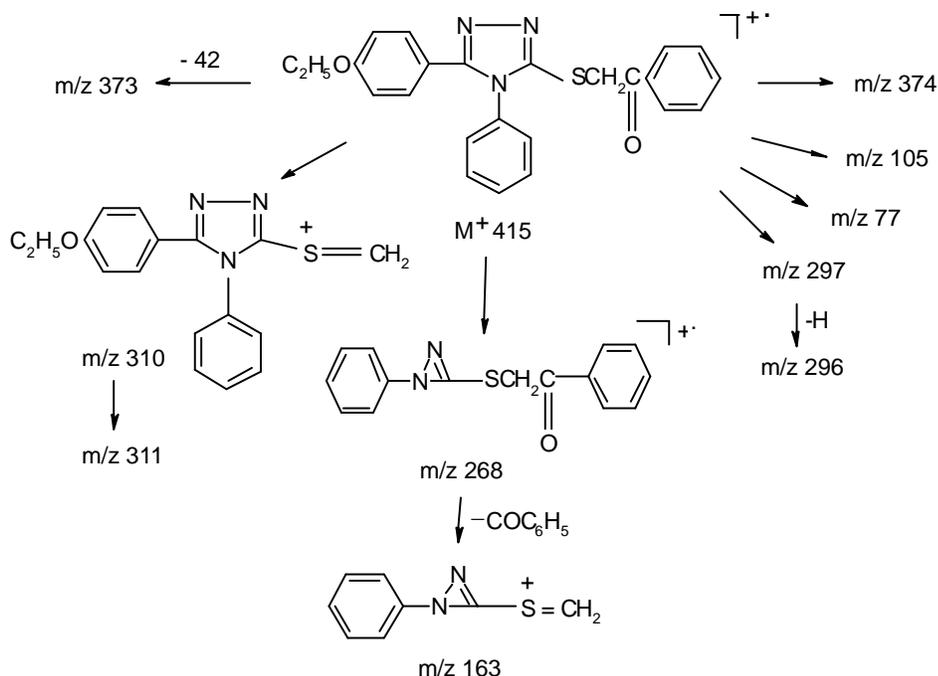
Приведена схема диссоциативной ионизации исходного 4-фенил-5-(4'-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола. Ключевым в масс-спектре является пик иона, полученного выбросом этилена от M^+ (m/z 269), с последующим его распадом и образованием ионов с массовыми числами 210, 119.



В масс-спектре ниже приведенной схемы распада соединения **1** ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = R^3 = H$) присутствуют пики иона фенильного карбкатиона (m/z 77), катиона тропиля (m/z 91), иона $C_6H_5CH_2SCN^+$ (m/z 149), характеристичного иона, свидетельствующего о S-замещении в 3-тио-1,2,4-триазолах (m/z 310), а также пики распада иона с массовым числом 297.



В схеме диссоциативной ионизации фенацилтиотриазола **16** ($R^1 = C_2H_5$, $R^2 = R^3 = H$), помимо ионов, характерных для распада аналогичных соединений [9], наблюдаются выброс $C_2H_5OC_6H_4CN$ от молекулярного иона с локализацией заряда на гетероциклическом остатке и образование иона с массовым числом 268.



Из обеих схем следует, что при распаде соединений **1** и **16** элиминирование C_2H_4 от M^+ не происходит.

В масс-спектре соединения **18** ($R_1 = C_3H_7$, $R_2 = F$, $R_3 = H$) наблюдаются сигналы с массовыми числами 447 (M^+), 405 ($M - C_3H_6$), 324 ($M - 4-FC_6H_4CO$ – характеристичный ион), 310 ($M - 4-FC_6H_4COCH_2$), 123 ($4-FC_6H_4CO$), 95 ($4-FC_6H_4$), 77 (C_6H_5).

Антибактериальная активность соединений **1-30** и ранее синтезированных 5-(4-метоксифенильных)производных [10] изучена по методикам [11,12]. В качестве тест-объектов использованы грамположительные стафилококки (209p, 1) и грамотрицательные палочки (Sh. Fleksneri 6858, E.Coli 0-55). Учет результатов проводился по диаметру зон (d) отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединения (в мм). На основании полученных экспериментальных данных сделан вывод о том, что антибактериальной активностью обладают 4-фторбензильные (**2,3**), 4-метоксибензильные (**4,5**), 2-алкокси-5-хлорбензильные (**6,7**), 4-метокси-3-бромбензильное (**8**) и 4-амилокси-3-нитробензильное (**15**) производные. Указанные соединения в разной степени ($d=10-25$ мм) подавляют рост только грамположительных микробов. Остальные соединения оказались неэффективными в отношении всех использованных тест-культур. Наиболее активные соединения – **2** и 3-(4'-метоксибензил)тио-5-(4''-метоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол [10], проявляют равную с контрольным препаратом фуразолидоном активность ($d = 24-25$ мм). Указанные вещества изучены также методом серийных разведений.

Установлено, что их минимальная подавляющая концентрация (МПК) составляет 310 *мкг/мл*, что значительно уступает фуразолидону (МПК=39 *мкг/мл*). Фенацильные производные **16-30** в основном лишены противомикробной активности.

Противоопухолевая активность выбранных нами **3, 7, 11, 15, 30** и 3-(4'-амилокси-3'-нитробензил)тио-5-(4''-метоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазола (**31**) [10] исследована на крысах с саркомой 45 по общеизвестному методу [13]. Изучение острой токсичности соединений показало, что их ЛД₁₀₀ составляет 1000-1200, а МПД – 350-400 *мг/кг*. В результате химиотерапевтических исследований выявлено, что в дозах 1/20 от ЛД₁₀₀ достоверную противоопухолевую активность на саркоме 45 проявляют соединения **3, 11, 15, 30, 31**, угнетая рост саркомы 45 на 35-48 % (P < 0,05).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе “Varian Mercury- 300 VХ” в ДМСО-d₆, в, м.д., J (*Гц*), внутренний эталон – ТМС; масс-спектры сняты на спектрометре “МХ-1321 А” с прямым вводом вещества в ионный источник при энергии ионизации 60 эВ, m/z (*I*отн, %). ИК-спектры сняты на спектрофотометре “FTIR NEXUS”, ν, *см*⁻¹. Температура плавления определена на микронагревательном столике “Бо- этиус” в °С. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе растворителей бензол–этилацетат, 1:1. Проявление – УФ-светом.

4-Фенил-5-(4'-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол получен по методике, описанной в работе [14]. Т. пл. 257-259°С (с сублимацией). Масс-спектр, m/z (*I*отн, %): 297 (100)M⁺, 280(6), 269(8), 210(3), 150(5), 149(3), 135(3), 134(13), 119(5), 118(6), 77(23), 65(4), 51(14).

Общая методика синтеза S-замещенных производных 5-(4'-алкоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов (1-30). Растворяют 0.22 г (0.004 *моля*) едкого кали в 20 *мл* этанола, затем при нагревании растворяют 0.004 *моля* 5-(4'-алкоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола и к охлажденному раствору добавляют функционально замещенные бензилхлориды или фенацилбромиды, растворенные в 5-8 *мл* этанола и оставляют на ночь. Смесь кипятят 2-3 ч и снова оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают. В случае, когда нет осадка, этанол отгоняют и вещество осаждают водой. Полученный осадок растворяют в 15 *мл* ДМФА, подщелачивают этанольным раствором едкого кали, добавляют воду, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

3-Бензилтио-4-фенил-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол(1). Выход 73%, т. пл. 179-180°С (из этанола), Rf 0.54. Найдено, %: N 10.69; S 8.38. C₂₃H₂₁N₃OS. Вычислено, %: N 10.84; S 8.27. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Гц*: 1.38 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.00 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.39 (с, 2H, SCH₂),

протоны бензольных колец – 6.75 (м, 2H), 7.23 (м, 2H), 7.12-7.19 (м, 2H), 7.22-7.35 (м, 5H), 7.42-7.51 (м, 3H). Масс-спектр, m/z (I отн, %): 387(93) M⁺, 355(13), 354(24), 310(9), 297(20), 281(24), 279(56), 268(14), 239(10), 225(12), 224(20), 207(87), 196(22), 182(13), 168(20), 167(42), 149(23), 148(21), 136(19), 135(21), 134(16), 121(17), 120(16), 119(25), 117(20), 105(12), 104(15), 91(100), 77(78), 65(19).

3-(4'-Фторбензил)тио-4-фенил-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол (2). Выход 74%, т. пл. 150-151°C (из этанола), Rf 0.51. Найдено, %: N 10.10; S 8.09. C₂₃H₂₀FN₃OS. Вычислено, %: N 10.36; S 7.91.

5-(4''-Бутоксифенил)-3-(4'-фторбензил)тио-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол(3). Выход 82%, т. пл. 133-134°C (из этанола), Rf 0.60. Найдено, %: N 9.46; S 7.38. C₂₅H₂₄FN₃OS. Вычислено, %: N 9.69; S 7.39. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.97 (т, 3H, J=7.3, CH₃), 1.47 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.72 (м, 2H, CH₂CH₃), 3.92 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.39 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.75 (м, 2H), 6.98 (м, 2H), 7.15-7.20 (м, 2H), 7.22 (м, 2H), 7.37 (м, 2H), 7.44-7.50 (м, 3H).

3-(4'-Метоксибензил)тио-4-фенил-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол(4). Выход 67%, т. пл. 174-176°C (из этанола), Rf 0.43. Найдено, %: N 10.21; S 7.44. C₂₄H₂₃N₃O₂S. Вычислено, %: N 10.06; S 7.68.

3-(4'-Метоксибензил)тио-5-(4''-пропоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол(5). Выход 61%, т. пл. 174-175°C (из этанола), Rf 0.50. Найдено, %: N 9.52; S 7.34. C₂₅H₂₅N₃O₂S. Вычислено, %: N 9.74; S 7.43.

4-Фенил-3-(5'-хлор-2'-этоксibenзил)тио-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол (6). Выход 65%, т. пл., 147-148°C (из этанола), Rf 0.63. Найдено, %: N 9.11; S 6.59. C₂₅H₂₄ClN₃O₂S. Вычислено, %: N 9.02; S 6.88. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.36 (т, 3H, J=6.9, CH₃), 1.38 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.00 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.01 (к, 2H, J=6.9, OCH₂), 4.34 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.75 (м, 2H), 7.23 (м, 2H), 6.83 (д, 1H, J=8.8), 7.13-7.18 (м, 3H), 7.33 (д, 1H, J=2.7), 7.42-7.50 (м, 3H).

3-(2'-Бутокси-5'-хлорбензил)тио-5-(4''-бутоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол (7). Выход 66%, т. пл. 127-128°C (из этанола), Rf 0.79. Найдено, %: N 8.09; S 6.28. C₂₉H₃₂ClN₃O₂S. Вычислено, %: N 8.04; S 6.14.

3-(3'-Бром-4'-метоксибензил)тио-4-фенил-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол(8). Выход 86%, т. пл. 96-98°C (из этанола), Rf 0.43. Найдено, %: N 8.61; S 6.19. C₂₄H₂₂BrN₃O₂S. Вычислено, %: N 8.46; S 6.45. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.38 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 4.00 (к, 2H, J=7.0 OCH₂), 4.32 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.75 (м, 2H), 7.23 (м, 2H), 6.89 (д, 1H, J=8.4), 7.13-7.19 (м, 2H), 7.29 (д.д., 1H, J₁=8.4, J₂=2.2), 7.43-7.52 (м, 4H).

3-(3'-Бром-4'-метоксибензил)тио-5-(4''-пропоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол(9). Выход 82%, т. пл. 141-142°C (из этанола), Rf 0.50. Найдено, %: N 8.32; S 6.49. C₂₅H₂₄BrN₃O₂S. Вычислено, %: N 8.23; S 6.28.

3-(3'-Нитро-4'-этоксibenзил)тио-4-фенил-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол(10). Выход 71%, т. пл. 170-171°C (из этанола), Rf 0.32. Найдено, %: N 11.51; S 6.44. C₂₅H₂₄N₄O₄S. Вычислено, %: N 11.75; S 6.72. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.37 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 1.43 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.00 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.19 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.40 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.75 (м, 2H), 7.23 (м, 2H), 7.14 (д, 1H, J=8.7), 7.16-7.21 (м, 2H), 7.44-7.52 (м, 3H), 7.62 (д.д., 1H, J₁=8.7, J₂=2.3), 7.79 (д, 1H, J=2.3).

3-(3'-Нитро-4'-пропоксибензил)тио-5-(4''-пропоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол(11). Выход 69%, т. пл. 164-165°C (из этанола), Rf 0.45. Найдено, %: N 11.36; S 6.52. C₂₇H₂₈N₄O₄S. Вычислено, %: N 11.10; S 6.35. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.02 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.06 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.77 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.82 (м, 2H, CH₂CH₃), 3.89 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.07 (т, 2H, J=6.3, OCH₂), 4.41 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.76 (м, 2H), 7.23 (м, 2H), 7.13 (д, 1H, J=8.7), 7.17-7.21 (м, 2H), 7.44-7.51 (м, 3H), 7.62 (д.д., 1H, J₁=8.7, J₂=2.3), 7.80 (д, 1H, J=2.3).

3-(4'-Бутокси-3'-нитробензил)тио-5-(4''-бутоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол (12). Выход 67%, т.пл. 117-118°C (из этанола), Rf 0.54. Найдено, %: N 10.28; S 5.85. C₂₉H₃₂N₄O₄S. Вычислено, %: N 10.51; S 6.01.

3-(4'-Амилокси-3'-нитробензил)тио-4-фенил-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол (13). Выход 77%, т. пл. 141-142°C (из этанола), Rf 0.47. Найдено, %: N 11.01; S 6.07. C₂₈H₃₀N₄O₄S. Вычислено, %: N 10.80; S 6.18. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.94 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 1.38 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 1.32-1.51 (м, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.79 (м, 2H, OCH₂CH₂), 4.00 (к, 2H, J=7.0, OCH₂CH₃), 4.09 (т, 2H, J=6.3, OCH₂CH₂), 4.40 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.75 (м, 2H), 7.23 (м, 2H), 7.13 (д, 1H, J=8.7), 7.16-7.21 (м, 2H), 7.44-7.51 (м, 3H), 7.62 (д.д., 1H, J₁=8.7, J₂=2.3), 7.80 (д, 1H, J=2.3).

3-(4'-Амилокси-3'-нитробензил)тио-5-(4''-пропоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол (14). Выход 62%, т. пл. 106-108°C (из этанола), Rf 0.52. Найдено, %: N 10.30; S 6.26. C₂₉H₃₂N₄O₄S. Вычислено, %: N 10.51; S 6.02.

3-(4'-Амилокси-3'-нитробензил)тио-5-(4''-бутоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол (15). Выход 65%, т. пл. 88-90°C (из этанола), Rf 0.56. Найдено, %: N 10.06; S 5.93. C₃₀H₃₄N₄O₄S. Вычислено, %: N 10.24; S 5.86. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.94 (т, 3H, J=7.3, CH₃), 0.96 (т, 3H, J=7.3, CH₃), 1.31-1.50 (м, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.38 (м, 2H, OCH₂CH₂CH₃), 1.72 (м, 2H, OCH₂CH₂), 1.77 (м, 2H, OCH₂CH₂), 3.91 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.08 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.39 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.74 (м, 2H), 7.22 (м, 2H), 7.10 (д, 1H, J=8.7), 7.15-7.20 (м, 2H), 7.43-7.50 (м, 3H), 7.60 (д.д., 1H, J₁=8.7, J₂=2.3), 7.79 (д, 1H, J=2.3).

3-Фенацилтио-4-фенил-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол (16). Выход 82%, т. пл. 167-168°C (из этанола), Rf 0.36. Найдено, %: N 10.05; S 7.62. C₂₄H₂₁N₃O₂S. Вычислено, %: N 10.11; S 7.71. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1669

(C=O). Масс-спектр, m/z (I отн, %): 415(22) M^+ , 374(10), 373(5), 311(8), 310(16), 297(39), 296(16), 268(14), 236(7), 163(11), 149(6), 134(6), 120(7), 119(11), 105(100), 91(10), 77(39), 51(11).

3-(4'-Фторфенацил)тио-4-фенил-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол (17).

Выход 69%, т. пл. 167-168°C (из этанола), Rf 0.46. Найдено, %: N 9.43; S 7.13. $C_{24}H_{20}FN_3O_2S$. Вычислено, %: N 9.69; S 7.39. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1672 (C=O).

5-(4''-Пропоксифенил)-3-(4'-фторфенацил)тио-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол

(18). Выход 70%, т. пл. 178-179°C (из этанола), Rf 0.55. Найдено, %: N 9.26; S 6.98. $C_{25}H_{22}FN_3O_2S$. Вычислено, %: N 9.39; S 7.16. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1675 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.01 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.76(м, 2H, CH₂CH₃), 3.86 (т, 2H, J=6.5, OCH₂), 4.82 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.73 (м, 2H), 7.23 (м, 2H), 7.17 (м, 2H), 8.07-8.13 (м, 2H), 7.27-7.33 (м, 2H), 7.47-7.53 (м, 3H). Масс-спектр, m/z , (I отн, %): 447 (25) M^+ , 405 (13), 324(30), 311(19), 310(10), 268(8), 256(9), 138(9), 137(7), 123(100), 119(12), 99(8), 95(29), 91(10), 83(9), 77(10), 69(17), 60(10), 57(22).

5-(4''-Бутоксифенил)-3-(4'-фторфенацил)тио-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол

(19). Выход 68 %, т. пл. 163-164°C (из этанола), Rf 0.59. Найдено, %: N 8.82; S 6.67. $C_{26}H_{24}FN_3O_2S$. Вычислено, %: N 9.10; S 6.94. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1686 (C=O).

4-Фенил-3-(4'-хлорфенацил)тио-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол (20).

Выход 83%, т. пл. 161-162°C (из этанола), Rf 0.56. Найдено, %: N 9.16; S 6.96. $C_{24}H_{20}ClN_3O_2S$. Вычислено, %: N 9.34; S 7.13. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1699 (C=O).

5-(4''-Бутоксифенил)-4-фенил-3-(4'-хлорфенацил)тио-4Н-1,2,4-триазол

(21). Выход 78%, т. пл. 151-152°C (из этанола), Rf 0.68. Найдено, %: N 8.61; S 6.58. $C_{26}H_{24}ClN_3O_2S$. Вычислено, %: N 8.79; S 6.71. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1691 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.98 (т, 3H, J=7.3, CH₃), 1.47 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.73 (м, 2H, OCH₂CH₂), 3.93 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.85 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.76 (м, 2H), 7.24 (м, 2H), 7.31-7.37 (м, 2H), 7.51-7.56 (м, 3H), 7.51 (м, 2H), 8.05 (м, 2H).

3-(4'-Бромфенацил)тио-4-фенил-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол (22).

Выход 61%, т. пл. 184-186°C (из этанола), Rf 0.62. Найдено, %: N 8.27; S 6.40. $C_{24}H_{20}BrN_3O_2S$. Вычислено, %: N 8.50; S 6.48. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1693(C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.38 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.00 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.84 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.75 (м, 2H), 7.24 (м, 2H), 7.30-7.37 (м, 2H), 7.50-7.56 (м, 3H), 7.67 (м, 2H), 7.97 (м, 2H).

3-(4'-Бромфенацил)тио-5-(4''-пропоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол

(23). Выход 57%, т. пл. 182-183°C (из этанола), Rf 0.71. Найдено, %: N 8.51; S 6.18. $C_{25}H_{22}BrN_3O_2S$. Вычислено, %: N 8.26; S 6.31. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1684 (C=O).

3-(3'-Бром-4'-метоксифенацил)тио-4-фенил-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол (24). Выход 63%, т. пл. 173-174°C (из этанола), Rf 0.30. Найдено, %: N 7.85; S 5.94. C₂₅H₂₂BrN₃O₃S. Вычислено, %: N 8.01; S 6.11. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1661 (C=O).

3-(3'-Бром-4'-метоксифенацил)тио-5-(4''-пропоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол (25). Выход 73%, т. пл. 194-195°C (из этанола), Rf 0.27. Найдено, %: N 7.64; S 5.82. C₂₆H₂₄BrN₃O₃S. Вычислено, %: N 7.80; S 5.95. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1668 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.02 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.77 (м, 2H, CH₂), 3.89 (т, 2H, J=6.5, OCH₂), 4.00 (с, 3H, OCH₃), 4.79 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.76 (м, 2H), 7.14 (д, 1H, J=8.7), 7.24 (м, 2H), 7.30-7.36 (м, 2H), 7.51-7.56 (м, 3H), 8.06 (д.д., 1H, J₁=8.7, J₂=2.2), 8.16 (д, 1H, J=2.2).

4-Фенил-3-(3'-хлор-4'-этоксифенацил)тио-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол (26). Выход 66%, т. пл. 207-208°C (из этанола), Rf 0.40. Найдено, %: N 8.27; S 6.34. C₂₆H₂₄ClN₃O₃S. Вычислено, %: N 8.51; S 6.49. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1669 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.38 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 1.50 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.00 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.24 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.79 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.76 (м, 2H), 7.25 (м, 2H), 7.13 (д, 1H, J=8.7), 7.31-7.37 (м, 2H), 7.51-7.56 (м, 3H), 7.99 (д.д., 1H, J₁=8.7, J₂=2.1), 8.00 (д, 1H, J=2.1).

5-(4''-Пропоксифенил)-4-фенил-3-(3'-хлор-4'-этоксифенацил)тио-4Н-1,2,4-триазол (27). Выход 67%, т. пл. 192-194°C (из этанола), Rf 0.45. Найдено, %: N 8.16; S 6.37. C₂₇H₂₆ClN₃O₃S. Вычислено, %: N 8.27; S 6.31. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1668 (C=O).

3-(4'-Бутокси-3'-нитрофенацил)тио-4-фенил-5-(4''-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол (28). Выход 75%, т. пл. 88-90°C (из этанола), Rf 0.52. Найдено, %: N 10.27; S 6.11. C₂₈H₂₈N₄O₅S. Вычислено, %: N 10.52; S 6.02. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1679 (C=O).

3-(4'-Бутокси-3'-нитрофенацил)тио-5-(4''-пропоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол (29). Выход 68%, т. пл. 78-80°C (из этанола), Rf 0.57. Найдено, %: N 10.40; S 5.75. C₂₉H₃₀N₄O₅S. Вычислено, %: N 10.25; S 5.86. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1688 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.01 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.02 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.54 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.77 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.83 (м, 2H, CH₂CH₃), 3.89 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.26 (т, 2H, J=6.3, OCH₂), 4.82 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец – 6.76 (м, 2H), 7.24 (м, 2H), 7.31-7.37 (м, 2H), 7.51-7.55 (м, 3H), 7.38 (д, 1H, J=8.8), 8.27 (д.д., 1H, J₁=8.8, J₂=2.3), 8.44 (д, 1H, J=2.3).

3-(4'-Бутокси-3'-нитрофенацил)тио-5-(4''-бутоксифенил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол (30). Выход 61%, т. пл. 145-146°C (из этанола), Rf 0.59. Найдено, %: N 10.21; S 5.59. C₃₀H₃₂N₄O₅S. Вычислено, %: N 9.99; S 5.72. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.97 (т, 3H, J=7.3, CH₃), 1.01 (т, 3H, J=7.3, CH₃), 1.47 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.54 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.72 (м, 2H, OCH₂CH₂), 1.83 (м, 2H, OCH₂CH₂), 3.93 (т, 2H,

J=6.4, OCH₂), 4.26 (т, 2H, J=6.3, OCH₂), 4.82 (с, 2H, SCH₂), протоны бензольных колец - 6.76 (м, 2H), 7.24 (м, 2H), 7.32-7.36 (м, 2H), 7.51-7.56 (м, 3H), 7.38 (д, 1H, J=8.9), 8.27 (д, д., 1H, J₁=8.9, J₂=2.2), 8.44 (д, 1H, J=2.2).

**5-(4'-ԱԼԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-4-ՖԵՆԻԼ-4H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-3-ԹԻՈԼՆԵՐԻ
S-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

Մինթեզված են 5-(4'-ալկօքսիֆենիլ)-4-ֆենիլ-4H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլների ածանցյալներ, որոնք որպես տեղակալիչ ծծմբի ատոմի մոտ պարունակում են տեղակալված բենզիլ և ֆենացիլ ռադիկալներ: Հետազոտված են նյութերի մասս-սպեկտրերը, հակաբակտերիալ և հակաառուցքային հատկությունները: Հաստատված է, որ բենզիլ ածանցյալները ճնշում են միայն գրամդրական միկրոբների աճը (ստաֆիլոկոկկեր 209p, 1), ֆենացիլ ածանցյալները հիմնականում օժտված չեն հակամիկրոբային ակտիվությամբ: Հայտնաբերված են միացություններ, որոնք ճնշում են սարկոմա 45-ի աճը 35-48% սահմաններում:

**SYNTHESIS OF S-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 5-(4'-
ALKOXYPHENYL)-4-PHENYL- 4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLES
AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY**

M. A. IRADYAN, N. S. IRADYAN, R. V. PARONIKYAN and G. M. STEPANYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nanraifok54@mail.ru

Derivatives of 5-(4'-alkoxyphenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thioles containing substituted benzyl- and phenacyl groups at sulfur atom are synthesized. The mass-spectra, antibacterial and antitumor properties of the resulting compounds have been investigated. It is established, that benzyl derivatives decrease the growth of only gram-positive microbes (staphilococcus 209p, 1), the fenacyl derivatives do not show antibacterial activity. Some compounds, which inhibited the growth of sarcoma 45 in the range of 35-48% have been discovered.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Nabholtz J.M., Buzdar A., Pollak M.* // J. Clin. Oncol., 2000, v.18, p. 3758.
- [2] *Sandra M., Swain M.D.* // North Engl. J. Med., 2005, v. 353, №26, p. 2807.
- [3] *Howell A., Dowsett M.* // Breast Cancer Res., 2004, v.6, p. 269.
- [4] *Geisler J., Haynes B., Anker G., Dowsett M., Lonning P.E.* // J. Clin. Oncol., 2002, v.20, p. 751.
- [5] *Long B.L., Jelovac D., Thiantawat A., Brodie A.M.* // Clin. Cancer Res., 2002, v. 8, p. 2378.

- [6] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007, с. 877.
- [7] Патент РФ 2294936 (2007).
- [8] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Пароникян Р.В.* // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №3-4, с. 415.
- [9] *Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.* // ЖОрХ, 2010, т. 46, №4, с. 560.
- [10] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Григорян Р.Т.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 64, №1, с. 105.
- [11] *Герольд М.* Антибиотики. М., Медицина, 1966, с. 95.
- [12] *Тебякина А.Е., Дружинина Е.Н.* Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.
- [13] *Чернов В.А.* Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 357.
- [14] *Ароян А.А., Ирадян Н.С., Агабабян Р.В., Ирадян М.А.* // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №6, с. 545.