

**СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ (S)- $\beta$ -[4-АЛЛИЛ-3-(ПИРИДИН-3'- И 4'- ИЛ)-5-ТИОКСО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ]- $\alpha$ -АЛАНИНЫ И ВЫЯВЛЕНИЕ ИХ ВОЗМОЖНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ**

**Ю. М. ДАНГЯН<sup>а</sup>, Т. О. САРГСЯН<sup>а</sup>, В. Т. ДАНГЯН<sup>а</sup>, С. М. ДЖАМГАРЯН<sup>а</sup>,  
Э. А. ГЮЛУМЯН<sup>а</sup>, Г. А. ПАНОСЯН<sup>б</sup>, А. О. ЦАТУРЯН<sup>а</sup> и А. С. САГИЯН<sup>а</sup>**

<sup>а</sup> Научно-производственный центр «Армбиотехнология»

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374-10)654183, E-mail: armbiotech@gmail.com

<sup>б</sup> Центр исследования молекулы НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 4 XII 2014

Синтезированы ди- и трипептиды с использованием *N*-*трет*-бутилоксикарбонил-(S)-аланина и энантиомерно чистых небелковых аминокислот – (S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)- и (S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланинов.

С помощью программы “Пасс-онлайн” осуществлялось выявление возможных биологических свойств синтезированных пептидов. Показано, что они могут проявлять различную биологическую активность в зависимости от конкретной структуры молекулы. Например, все синтезированные пептиды имеют вероятность быть агонистами фактора роста фибробластов, ингибиторами глюконат 2-дегидрогеназы и протеасом АТФазы. Наибольшая активность ожидается для дипептидов — (S)-аланил-(S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)- и (S)-аланил-(S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланинов.

Деблокирование *N*-*t*-BOC-пептидов приводит к повышению вышеуказанных свойств, а также появляются новые свойства, такие, как лечение воспаления слизистой оболочки и ингибирование псевдолизина. В этом случае более высокая активность ожидается для (S)-аланилглицил-(S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)- и (S)-аланилглицил-(S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланин трипептидов.

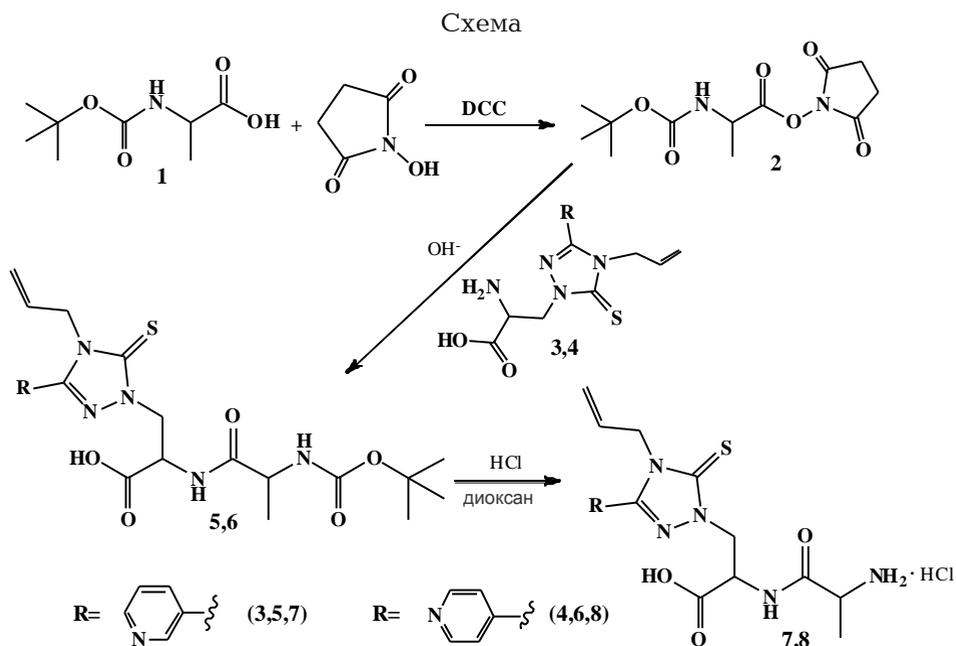
Рис. 1, табл. 1, библиографические ссылки 11.

Широкий спектр биологического действия природных пептидов и их синтетических производных послужил основой для создания новых соединений этого ряда. В настоящее время большой интерес представ-

ляют пептиды, в состав которых входят также небелковые аминокислоты [1-4]. Поэтому мы сочли актуальным изучить возможность синтеза ряда пептидов, содержащих *N*-трет-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланильный фрагмент (**1**), глицин, а также небелковые аминокислоты (*S*)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (**3**) и (*S*)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (**4**).

Синтез пептидов осуществлен методом активированных эфиров в растворе, отличающимся простотой, а это при стабильности продуктов реакции позволяет получать желаемые продукты с хорошими выходами и высокой чистотой [5,6].

На первой стадии с помощью дициклогексилкарбодиимиды из *N*-трет-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланина (**1**) был получен его сукцинимидный эфир (**2**), переведенный конденсацией с небелковыми аминокислотами в щелочной водно-органической среде в соответствующие дипептиды **5,6**, которые далее были деблокированы с получением дипептидов **7,8** (схема).



Трипептиды **9-12** также были получены по вышеуказанной схеме без выделения промежуточного *N*-оксисукцинимидного эфира (рис.).

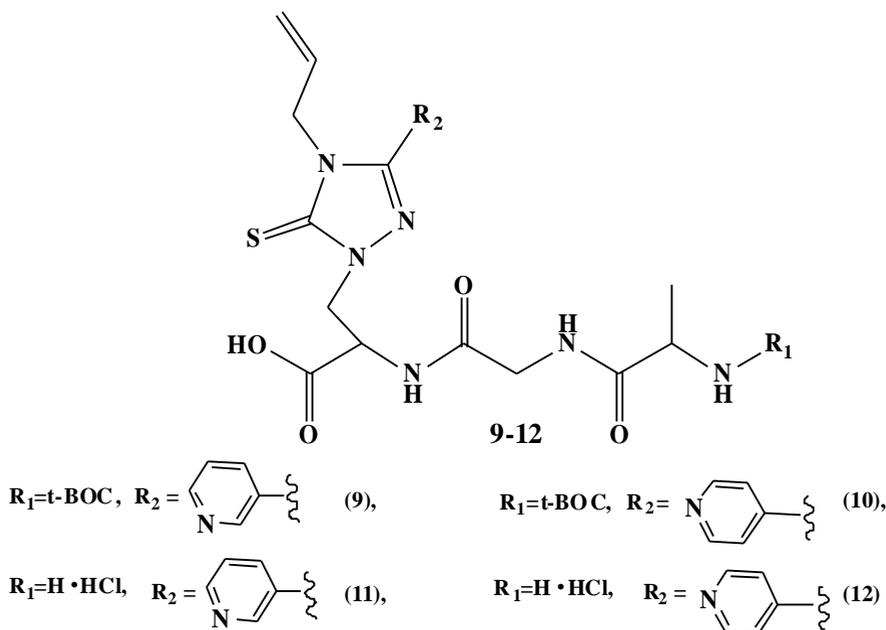


Рис. BOC и деблокированные пептиды.

Большой интерес вызывает рассмотрение уже синтезированных пептидов как потенциальных соединений фармакологического действия. В настоящее время широко используются различные компьютерные программы, с помощью которых возможны моделирование биологически активных молекул и прогнозирование свойств многочисленных органических молекул известной структуры. Одной из таких программ является программа "Пасс-онлайн", использованная нами для выявления спектра вероятной биологической активности синтезированных пептидов. Она является вспомогательным инструментом для оценки общего биологического потенциала органических лекарствовподобных молекул [7].

Программа "Пасс-онлайн" дает возможность прогнозировать более чем 3500 видов активностей, включая фармакологические эффекты, механизмы воздействия, токсические и побочные эффекты, взаимодействие с метаболическими ферментами и транспортерами, воздействие на экспрессию генов и т.д. Для получения спектра биологической активности данного вещества достаточно иметь только структурную формулу. Таким образом, предсказание возможно и для соединений, которые еще не синтезированы [8].

Результаты прогноза выдаются в виде списка названий вероятных видов активностей с расчетными оценками вероятностей наличия ( $P_a$ ) и отсутствия ( $P_i$ ) со значением от 0 до 1.

$P_a$  (probability "to be active") оценивает вероятность принадлежности изучаемого соединения к субклассу активных соединений на ос-

нове схожести структуры с теми молекулами, которые являются наиболее типичными в данном субнаборе «активные».

Pi (probability "to be inactive") оценивает вероятность принадлежности изучаемого соединения к субклассу неактивных соединений.

Таблица

**Некоторые вероятные биологические активности синтезированных пептидов**

Соединение	Агонист фактора роста фибробластов	Ингибитор протеасом АТФазы	Ингибитор глюконаг 2-дегидрогеназы	Лечение воспаления слизистой оболочки	Ингибитор псевдолизина
	Pa	Pa	Pa	Pa	Pa
N-ВОС-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (6)	0.402	0.496	0.528	—	0.33
(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (8)	0.586	0.560	0.608	0.512	0.511
N-ВОС-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (5)	0.385	0.478	0.511	—	0.362
(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (7)	0.567	0.538	0.591	0.446	0.550
N-ВОС-(S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (10)	0.385	0.490	0.486	—	0.370
(S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (12)	0.562	0.549	0.567	0.609	0.558
N-ВОС-(S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (9)	0.369	0.472	0.474	—	0.404
(S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (11)	0.544	0.529	0.552	0.556	0.597

не проявляет активность.

Как видно из приведенной таблицы, для некоторых биологических активностей пептидов имеются близкие значения вероятностей активности. Так, теоретически все пептиды, приведенные в таблице, имеют

вероятность быть агонистами фактора роста фибробластов, ингибиторами глюконат 2-дегидрогеназы и протеасом АТФазы. При этом наибольшая активность ожидается для дипептидов — N-ВОС-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (6), N-ВОС-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (5), (S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (8), (S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (7).

Деблокирование N-ВОС-пептидов приводит к повышению вышеуказанных свойств, а также проявляются новые свойства, такие, как лечение воспаления слизистой оболочки и ингибирование псевдолизина (таблица).

Результаты скрининга показывают направление биологических исследований полученных пептидов и в случае удовлетворительных результатов могут послужить основой для моделирования новых пептидов и их дальнейшего целевого синтеза.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировались на приборе "Varian Mercury 300VX" с рабочей частотой 300.08 МГц в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3 с использованием метода двойного резонанса. ТСХ проводили на пластинках "Silufol UV-254" в смеси хлороформ-этилацетат-метанол (4:4:1), проявитель — хлор-толуидин. Элементный анализ проводили на элементном CNS-O анализаторе «Euro EA3000».

Синтез N-*трет*-бутилоксикарбонил-(S)-аланина и соответствующих сукцинимидных эфиров осуществляли согласно методикам [9,10]. Оптически чистые небелковые аминокислоты были предоставлены исследователями кафедры фармацевтической химии Ереванского государственного университета [11].

**Получение ВОС-(S)-аланил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (5).** В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.17 г (0.55 ммоль) (S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина, 1.0 мл 0.5 М раствора едкого натра и 0.03 г (0.33 ммоль) пищевой соды. При комнатной температуре добавляли 0.16 г (0.6 ммоль) сукцинимидного эфира ВОС-(S)-аланина в 3 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч и оставляли на ночь в холодильнике при температуре 5°C. На следующий день в содержимое колбы добавляли 4 мл этилацетата, 2 мл 10% лимонной кислоты и 0.2 г хлористого натрия. После интенсивного перемешивания в течение 15 мин органический слой отделяли и упаривали растворитель в вакууме при 50°C. Дипептид выделяли растиранием в гексане. Выход 65%, т.пл. 87-88°C. Найдено, %: С 52.51; Н 5.57; N 17.21. C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S.

Вычислено, % С 52.93; Н 5.92; N 17.63. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO,  $\delta$ , м.д., Гц): 1.19 д (3H,  $^3J=7.0$ ,  $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ); 1.38 с (9H, t-Bu); 3.98 м (1H,  $\text{CH}_3\underline{\text{CH}}$ ); 4.46 дд (1H,  $^2J=13.6$ ,  $^3J=8.2$ ,  $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$ ); 4.69 дд (1H,  $^2J=13.6$ ,  $^3J=5.1$ ,  $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$ ); 4.75 м (2H,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$ ); 4.87 ддд (1H,  $^3J=8.2$ ,  $^3J=8.1$ ,  $^3J=5.1$ ,  $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$ ); 5.01 дк (1H,  $^3J=17.2$ ,  $^2J\text{---}^4J=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ); 5.19 дк (1H,  $^3J=10.4$ ,  $^2J\text{---}^4J=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ); 5.88 ддт (1H,  $^3J=17.2$ ,  $^3J=10.4$ ,  $^3J=4.9$ ,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$ ); 6.24 д (1H,  $^3J=7.6$ ,  $\underline{\text{NHCHCH}_3}$ ); 7.49 ддд (1H,  $^3J=8.0$ ,  $^3J=4.9$ ,  $^5J=0.6$ , H-5 Pyr.); 7.96 д (1H,  $^3J=8.1$ ,  $\underline{\text{NHCHCH}_2}$ ); 8.07 ддд (1H,  $^3J=8.0$ ,  $^4J=2.2$ ,  $^4J=1.5$ , H-6 Pyr.) 8.70 дд (1H,  $^3J=4.9$ ,  $^4J=1.5$ , H-4 Pyr.); 8.83 дд (1H,  $^4J=2.2$ ,  $^5J=0.6$ , H-2 Pyr.); 11.30 ш (1H, COOH).

**Получение ВОС-(S)-аланил-(S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланина (6).** Синтез проводили аналогично предыдущему. Дипептид выделяли растиранием в гексане. Выход 68%, т.пл. 98-100 °С. Найдено, %: С 52.61; Н 5.47; N 17.41.  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, % С 52.93; Н 5.92; N 17.63. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO,  $\delta$ , м.д., Гц): 1.18 д (3H,  $^3J=7.0$ ,  $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ); 1.38 с (9H, t-Bu); 3.98 м (1H,  $\text{CH}_3\underline{\text{CH}}$ ); 4.44 дд (1H,  $^2J=13.7$ ,  $^3J=8.3$ ,  $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$ ); 4.70 дд (1H,  $^2J=13.7$ ,  $^3J=5.1$ ,  $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$ ); 4.80 м (2H,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$ ); 4.87 ддд (1H,  $^3J=8.3$ ,  $^3J=7.9$ ,  $^3J=5.1$ ,  $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$ ); 5.03 дк (1H,  $^3J=17.3$ ,  $^2J\text{---}^4J=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ); 5.20 дк (1H,  $^3J=10.6$ ,  $^2J\text{---}^4J=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ); 5.89 ддт (1H,  $^3J=17.3$ ,  $^3J=10.6$ ,  $^3J=4.8$ ,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$ ); 6.22 д (1H,  $^3J=7.6$ ,  $\underline{\text{NHCHCH}_3}$ ); 7.65 м (2H, H -2, 6 Pyr.); 7.98 д (1H,  $^3J$  7.9,  $\underline{\text{NHCHCH}_2}$ ); 8.70 (2H, м H-3, 5 Pyr.); 12.55 ш (1H, COOH).

**Получение ВОС-(S)-аланилглицил-(S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланина (9).** Синтез проводили аналогично предыдущему. На следующий день в содержимое колбы добавляли 2 мл 10% лимонной кислоты и после интенсивного перемешивания в течение 15 мин упаривали реакционную смесь досуха в вакууме при 50°С. Трипептид растворяли смесью этилацетат-метанол (2:1) и декантировали. После повторения этой операции объединенные декантанты упаривали досуха и перекристаллизовывали конечный продукт из смеси этилацетат-метанол. Выход 60%, т.пл. 111-112°С. Найдено, %: С 51.37; Н 5.62; N 18.15.  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, % С 51.77; Н 5.86; N 18.37. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO,  $\delta$ , м.д., Гц): 1.21 д (3H,  $^3J=7.1$ ,  $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ); 1.41 с (9H, t-Bu); 3.69 дд (1H,  $^2J=16.9$ ,  $^3J=5.7$ ,  $\text{NH}\underline{\text{CH}_2}$ ); 3.75 дд (1H,  $^2J=16.9$ ,  $^3J=5.7$ ,  $\text{NH}\underline{\text{CH}_2}$ ); 4.01 м (1H,  $\text{CH}_3\underline{\text{CH}}$ ); 4.46 дд (1H,  $^2J=13.7$ ,  $^3J=8.2$ ,  $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$ ); 4.68 дд (1H,  $^2J=13.7$ ,  $^3J=5.3$ ,  $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$ ); 4.75 м (2H,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$ ); 4.90 ддд (1H,  $^3J=8.2$ ,  $^3J=8.2$ ,  $^3J=5.3$ ,  $\text{NHCH}\underline{\text{CH}_2}$ ); 5.02 дк (1H,  $^3J=17.3$ ,  $^2J\text{---}^4J=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ); 5.19 дк (1H,  $^3J=10.5$ ,  $^2J\text{---}^4J=1.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ); 5.87 ддт (1H,  $^3J=17.3$ ,  $^3J=10.5$ ,  $^3J=4.8$ ,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$ ); 6.42 д (1H,  $^3J=7.5$ ,  $\underline{\text{NHCHCH}_3}$ ); 7.51 ддд (1H,  $^3J=7.9$ ,  $^3J=4.8$ ,  $^5J=0.8$ , H-5 Pyr.); 7.79 ш (1H,  $\underline{\text{NHCH}_2}$ ); 8.07 ш (1H,  $\underline{\text{NHCHCH}_2}$ ); 8.08 ддд (1H,  $^3J=7.9$ ,  $^4J=2.0$ ,  $^4J=1.5$ ,

H-6 Руг.); 8.70 дд (1H,  $^3J=4.8$ ,  $^4J=1.5$ , H-4 Руг.); 8.84 д (1H,  $^4J=2.0$ , H-2 Руг.); 12.30 ш (1H, COOH).

**Получение ВОС-(S)-аланилглицил-(S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланина (10).** Синтез проводили аналогично (9). Выход 66%, т.пл. 181-182°C. Найдено, %: С 51.64; Н 5.63; N 18.12.  $C_{23}H_{31}N_7O_6S$ . Вычислено, % С 51.77; Н 5.86; N 18.37. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO,  $\delta$ , м.д., Гц): 1.21 д (3H,  $^3J=7.1$ ,  $\underline{CH_3CH}$ ); 1.41 с (9H, t-Bu); 3.69 дд (1H,  $^2J=16.9$ ,  $^3J=5.7$ ,  $\underline{NHCH_2}$ ); 3.75 дд (1H,  $^2J=16.9$ ,  $^3J=5.7$ ,  $\underline{NHCH_2}$ ); 4.01 м (1H,  $\underline{CH_3CH}$ ); 4.45 дд (1H,  $^2J=13.7$ ,  $^3J=8.3$ ,  $\underline{NHCHCH_2}$ ); 4.70 дд (1H,  $^2J=13.7$ ,  $^3J=5.1$ ,  $\underline{NHCHCH_2}$ ); 4.80 дт (2H,  $^3J=4.8$ ,  $^4J=1.5$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 4.90 ддд (1H,  $^3J=8.3$ ,  $^3J=8.3$ ,  $^3J=5.1$ ,  $\underline{NHCHCH_2}$ ); 5.02 дк (1H,  $^3J=17.3$ ,  $^2J^4J=1.5$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 5.20 дк (1H,  $^3J=10.5$ ,  $^2J^4J=1.5$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 5.89 ддт (1H,  $^3J=17.3$ ,  $^3J=10.5$ ,  $^3J=4.8$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 6.41 д (1H,  $^3J=7.6$ ,  $\underline{NHCHCH_3}$ ); 7.66 м (2H, H-2,6 Руг.); 7.79 т (1H,  $^3J=5.7$ ,  $\underline{NHCH_2}$ ); 8.07 д (1H,  $^3J=8.3$ ,  $\underline{NHCHCH_2}$ ); 8.71м (2H, H-3,5 Руг.); 12.25 ш (1H, COOH).

**Деблокирование ди- и трипептидаов, получение гидрохлоридов ди- и трипептидов.** 0.5 ммолья пептида помещали в плоскодонную колбу, добавляли 1 мл 4 н HCl в диоксане и перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем растворитель отгоняли в вакууме при температуре 50°C. Остаток кристаллизовали из этилацетата.

**Гидрохлорид (S)-аланил-(S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланина (7).** Выход 75%, т.пл. 140-141°C. Найдено, %: С 46.20; Н 4.96; N 20.24.  $C_{16}H_{21}N_6O_3SCl$ . Вычислено, % С 46.55; Н 5.13; N 20.35. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO,  $\delta$ , м.д., Гц): 1.41 д (3H,  $^3J=7.0$ ,  $\underline{CH_3CH}$ ); 3.85 квн. (1H,  $^3J=7.0$ ,  $\underline{CH_3CH}$ ); 4.58 дд (1H,  $^2J=13.8$ ,  $^3J=7.9$ ,  $\underline{NHCHCH_2}$ ); 4.69 дд (1H,  $^2J=13.8$ ,  $^3J=5.4$ ,  $\underline{NHCHCH_2}$ ); 4.79 уш.д. (2H,  $^3J=4.8$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 4.85 ддд (1H,  $^3J=8.1$ ,  $^3J=7.9$ ,  $^3J=5.4$ ,  $\underline{NHCHCH_2}$ ); 5.02 д (1H,  $^3J=17.2$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 5.19 дк (1H,  $^3J=10.5$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 5.88 ддт (1H,  $^3J=17.2$ ,  $^3J=10.5$ ,  $^3J=4.8$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 7.65 дд (1H,  $^3J=7.8$ ,  $^3J=4.8$ , H-5 Руг); 8.27 уш.д (1H,  $^3J=7.8$ , H-6 Руг.); 8.40 ш ( $\underline{NH_2 \cdot HCl}$ ); 8.78 уш.д (1H,  $^3J=4.8$ , H-4 Руг.); 8.93 уш.с (1H, H-2 Руг.); 8.95 д (1H,  $^3J=8.1$ ,  $\underline{NHCHCH_2}$ ).

**Гидрохлорид (S)-аланил-(S)- $\beta$ -[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланина (8).** Выход 72%, т.пл. 135-137°C. Найдено, %: С 46.06; Н 5.50; N 22.01.  $C_{16}H_{21}N_6O_3SCl$ . Вычислено, % С 46.55; Н 5.13; N 20.35. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO,  $\delta$ , м.д., Гц): 1.38 д (3H,  $^3J=7.0$ ,  $\underline{CH_3CH}$ ); 3.86 кв (1H,  $^3J=7.0$ ,  $\underline{CH_3CH}$ ); 4.60 дд (1H,  $^2J=13.6$ ,  $^3J=8.3$ ,  $\underline{NHCHCH_2}$ ); 4.68 дд (1H,  $^2J=13.6$ ,  $^3J=5.1$ ,  $\underline{NHCHCH_2}$ ); 4.79 м (2H,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 4.87 ддд (1H,  $^3J=8.2$ ,  $^3J=8.1$ ,  $^3J=5.1$ ,  $\underline{NHCHCH_2}$ ); 5.00 дк (1H,  $^3J=17.2$ ,  $^2J^4J \sim 1.5$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 5.19 дк (1H,  $^3J=10.4$ ,  $^2J^4J \sim 1.5$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 5.88 ддт (1H,  $^3J=17.2$ ,  $^3J=10.4$ ,  $^3J=4.9$ ,  $\underline{CH_2CH=CH_2}$ ); 7.80 м (2H, H-2,6 Руг); 8.26 д (1H,  $^3J=7.9$ ,  $\underline{NHCHCH_2}$ ); 8.60 ш ( $\underline{NH_2 \cdot HCl}$ ); 8.98 м (2H, H-3,5 Руг.);

**Гидрохлорид (S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-3'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (11).** Выход 72%, т.пл. 150-152°C. Найдено, %: С 46.40; Н 5.79; N 21.25. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>SCl. Вычислено, % С 45.92; Н 5.31; N 20.83. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO, δ, м.д., Гц): 1.41 д (3H, <sup>3</sup>J=6.9, CH<sub>3</sub>CH); 3.67 дд (1H, <sup>2</sup>J=16.8, <sup>3</sup>J=5.3, CH<sub>2</sub>NH); 3.89 дд (1H, <sup>2</sup>J=16.8, <sup>3</sup>J=6.3, CH<sub>2</sub>NH); 3.89 м (1H, <sup>3</sup>J=7.0, CH<sub>3</sub>CH); 4.50 дд (1H, <sup>2</sup>J=13.6, <sup>3</sup>J=8.1, NHCHCH<sub>2</sub>); 4.72 дд (1H, <sup>2</sup>J=13.6, <sup>3</sup>J=5.2, NHCHCH<sub>2</sub>); 4.78 м (2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 4.86 ддд (1H, <sup>3</sup>J=8.1, <sup>3</sup>J=8.1, <sup>3</sup>J=5.2, NHCHCH<sub>2</sub>); 5.02 дк (1H, <sup>3</sup>J=17.2, <sup>2</sup>J~<sup>4</sup>J~1.5, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.19 дк (1H, <sup>3</sup>J=10.4, <sup>2</sup>J~<sup>4</sup>J~1.5, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.89 ддт (1H, <sup>3</sup>J=17.2, <sup>3</sup>J=10.4, <sup>3</sup>J=4.8, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 7.59 дд (1H, <sup>3</sup>J=8.0, <sup>3</sup>J=4.9, H-5 Рут.); 8.19 ддд (1H, <sup>3</sup>J=8.0, <sup>4</sup>J=2.2, <sup>4</sup>J=1.5, H-6 Рут.); 8.36 д (1H, <sup>3</sup>J=8.1, NHCHCH<sub>2</sub>); 8.41 ш (3H, NH<sub>2</sub>·HCl); 8.75 дд (1H, <sup>3</sup>J=4.9, <sup>4</sup>J=1.5, H-4 Рут.); 8.76 дд (1H, <sup>3</sup>J=6.3, <sup>3</sup>J=5.3, NHCH<sub>2</sub>); 8.90 д (1H, <sup>4</sup>J=2.2, H-2 Рут.); 8.95 д (1H, <sup>3</sup>J=8.1, NHCHCH<sub>2</sub>); 3.4 ш (COOH – широкий сигнал вместе с сигналом воды от ДМСО).

**Гидрохлорид (S)-аланилглицил-(S)-β-[4-аллил-3-(пиридин-4'-ил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланина (12).** Выход 68%, т.пл. 208-210 °С. Найдено, %: С 46.32; Н 5.65; N 21.36. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>SCl. Вычислено, % С 45.92; Н 5.31; N 20.83. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO, δ, м.д., Гц): 1.40 д (3H, <sup>3</sup>J=6.9, CH<sub>3</sub>CH); 3.67 дд (1H, <sup>2</sup>J=16.8, <sup>3</sup>J=5.3, CH<sub>2</sub>NH); 3.87 дд (1H, <sup>2</sup>J=16.8, <sup>3</sup>J=6.1, CH<sub>2</sub>NH); 3.93 м (1H, CH<sub>3</sub>CH); 4.50 дд (1H, <sup>2</sup>J=13.5, <sup>3</sup>J=8.3, NHCHCH<sub>2</sub>); 4.77 дд (1H, <sup>2</sup>J=13.5, <sup>3</sup>J=5.1, NHCHCH<sub>2</sub>); 4.85 ддд (1H, <sup>3</sup>J=8.3, <sup>3</sup>J=8.1, <sup>3</sup>J=5.1, NHCHCH<sub>2</sub>); 4.89 м (2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.07 дк (1H, <sup>3</sup>J=17.3, <sup>2</sup>J~<sup>4</sup>J~1.5, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.20 дк (1H, <sup>3</sup>J=10.5, <sup>2</sup>J~<sup>4</sup>J~1.5, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 5.91 ддт (1H, <sup>3</sup>J=17.2, <sup>3</sup>J=10.4, <sup>3</sup>J=4.8, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 8.02 м (2H, H-2,6 Рут.); 8.39 д (1H, <sup>3</sup>J=8.1, NHCHCH<sub>2</sub>); 8.41 ш (3H, NH<sub>2</sub>·HCl); 8.79 дд (1H, <sup>3</sup>J=6.1, <sup>3</sup>J=5.3, NHCH<sub>2</sub>); 8.90 м (2H, H-3,5 Рут.); 4.2 ш (COOH – широкий сигнал вместе с сигналом воды от ДМСО).

Работа выполнена при поддержке Госкомитета по науке РА (тема 13-21117).

**(S)-β-[4-ԱԼԼԻԼ-3-(ՊԻՐԻԴԻՆ-3'-ԵՎ 4'-ԻԼ)-5-ԹԻՕՔՍՈ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-1-ԻԼ]-α-ԱԼԱՆԻՆՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՆԱՐԱՎՈՐ ԿԵՆՍԱԲՆԱԿԱՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԲԱՅԱՆՅՏՈՒՄԸ**

**Յու. Մ. ԴԱՆՂՅԱՆ, Տ.Ն. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Վ. Տ. ԴԱՆՂՅԱՆ, Ս. Մ. ԺԱՄԳԱՐՅԱՆ, Է. Ա. ԳՅՈՒՈՒՄՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Ա. Ն. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ**

*N-տրեո-Բուտիլօքսիկարբոնիլ-(S)-ալանին պաշտպանված ամինաթթուների հիման վրա սինթեզվել են ԵՕՑ-դի- և տրիպեպտիդներ, որոնք պարունակում են՝ (S)-β-[4-ալլիլ-3-(պիրիդին-4'-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանին և (S)-β-[4-ալլիլ-3-(պիրիդին-3'-իլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանին ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները: Այնուհետև կատարվել է սինթեզված պեպտիդներից N-տրեո-բուտիլօքսիկարբոնիլային խմբի հեռացում՝ ազատ պեպտիդների ստացմամբ:*

Մինթեզված պեպտիդների Հնարավոր կենսաբանական Հատկությունների բացահայտումը իրականացվել է «Պասս-օնլայն» Համակարգչային ծրագրի օգնությամբ: Պարզվել է, որ սինթեզված պեպտիդները կարող են ցուցաբերել տարբեր կենսաբանական ակտիվություն: Օրինակ՝ սինթեզված բոլոր դիպեպտիդները տեսականորեն կարող են Հանդես գալ որպես ֆիբրոբլաստների աճի գործոնի ազոնիստներ, ինչպես նաև ալենոգլինարի-ֆոսֆատազ և գլյուկոնատ 2-դեհիդրոգենազ ֆերմենտների ինհիբիտորներ: Սակայն առավել բարձր ակտիվություն են ցուցաբերել ազատ պեպտիդները, որոնք բացի վերը նշված ակտիվությունից կարող են Հանդես գալ որպես պսևդոլիզինի ինհիբիտորներ, ինչպես նաև ցուցաբերել ակտիվություն լորձաթաղանթի բուժման ժամանակ: Միևնույն ժամանակ առավել բարձր ակտիվություն է սպասվում (S)-ալանիլգլիցիլ-(S)-β-[4-պիրիդին-3'-իլ]- և (S)-ալանիլգլիցիլ-(S)-β-[4-պիրիդին-3'-իլ]-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանին պեպտիդներից:

## SYNTHESIS OF PEPTIDES CONTAINING (S)-β-[4-ALLYL-3-(PYRIDIN-3'-AND 4'-YL)-5-THIOXO-1,2,4-TRIAZOL-1-YL]-α-ALANINES AND DETECTION OF THEIR POSSIBLE BIOLOGICAL PROPERTIES

Yu. M. DANGHYAN<sup>a</sup>, T. H. SARGSYAN<sup>a</sup>, V. T. DANGHYAN<sup>a</sup>, S. M. DJAMGARYAN<sup>a</sup>,  
E. A. GYULUMYAN<sup>a</sup>, H. A. PANOSYAN<sup>b</sup>, A. H. TSATURYAN<sup>a</sup> and A. S. SAGHYAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>The Scientific and Production Center “Armbiotechnology” NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (+374-10) 654183; E-mail: armbiotech@gmail.com

<sup>b</sup>Molecule Structure Research Center NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

Di- and tripeptides were synthesized using N-tert-butyloxycarbonyl-(S)-alanine and enantiomerically pure non-protein amino acids -(S)-β-[4-allyl-(3-pyridin-4'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine and (S)-β-[4-allyl-3-(pyridin-3'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine.

Detection of possible biological properties of the synthesized peptides was carried out by “Online Pass” Program. It was shown that they could have different biological activity depending on the specific structure of the molecule. For example, all synthesized peptides are likely to be agonists of fibroblasts growth factor, inhibitors of 2-dehydrogenase gluconate and ATPase proteasomes. The highest activity is expected for dipeptides – (S)-alanyl-(S)-β-[4-allyl-3-(pyridin-4'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine, (S)-alanyl-(S)-β-[4-allyl-3-(pyridin-3'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine.

Deblocking of N-BOC-peptides leads to enhancement of the stated properties and appearance of new properties such as treatment of mucous membrane and inhibition of pseudolysine. In this case a high activity is expected for (S)-alanyl-glycyl-(S)-β-[4-allyl-3-(pyridin-4'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine, (S)-alanyl-glycyl-(S)-β-[4-allyl-3-(pyridin-3'-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine tripeptides.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Hovhannisyanyan N., Harutyunyan Sh., Hovhannisyanyan A., Hambardzumyan A., Chitchyan M., Melkumyan M., Oganessova G., Avetisyan N. // Amino Acids, 2009, v. 37, №3, p. 531.
- [2] Punith Mathur, Jagannathan N.R., Chauhan V.S. // Journal of peptide Science, 2007, v.13, №4, p. 253.

- [3] *Boldyrev A.A., Johnson P.* / In: P Johnson, A Boldyrev, eds., *Oxidative Stress at Molecular, Cellular and Organ Levels*, 2002, p. 101.
- [4] *Werner Hartwig, Edward A. Carter, Ramon E. Jimenez, Jens Werner, Alan J. Fischman, Carlos Fernandez-Del Castillo, Andrew L. Warshaw* // *J. Appl. Physiol.*, 1999, v. 87, №2, p. 743.
- [5] *Герикович А., Кибирев В.* Синтез пептидов. Реагенты и методы. Киев, Наукова думка, 1987, с. 263.
- [6] *Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.W.* // *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, v. 86, №9, p. 1839.
- [7] *Veselovsky A.V., Ivanov A.S.* // *Design. Current Drug Targets – Infectious Disorders.*, 2003, v. 3, issue 1, p. 33.
- [8] *Bernard Pirard* // *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening.*, 2004, v. 7, issue 4, p. 271.
- [9] *Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А., Сагиян А.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2010, т. 63, №3, с. 385.
- [10] *Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А., Сагиян А.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2010, т. 63, №1, с. 95.
- [11] *Saghyan A.S., Simonyan H.M., Stepanyan L.A., Ghazaryan S.G., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ghochikyan V.T., Ghochikyan T.V., Hovhannisyan N.A., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, v. 23, p. 891.