

ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ N-, S-АЛКИЛИРОВАНИЕ 3-[2-(4-АЛКОКСИФЕНИЛ)ХИНОЛИН-4-ИЛ]-4-ФЕНИЛ-4,5-ДИГИДРО-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТИОНОВ ЗАМЕЩЕННЫМИ БЕНЗИЛХЛОРИДАМИ. СИНТЕЗ, ДОКИНГ АНАЛИЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

М. А. ИРАДЯН¹, Н. С. ИРАДЯН¹, А. А. АМБАРЦУМЯН²,
Г. А. ПАНОСЯН¹, Г. Ш. ОГАНЕСЯН¹ и Ж. М. БУНИАТЯН¹

¹Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

²Научно-производственный центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

E-mail : melkon.iradyan@mail.ru

Поступило 29 I 2018

Показано, что 3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионы реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в присутствии гидроксида калия в тионной таутомерной форме, с другими бензилхлоридами – в тиольной форме с образованием N- или S-замещенных производных 1,2,4-триазолов. Проведен докинг анализ с использованием программного пакета Auto Dock Vina и исследована антиоксидантная активность соединений.

Рис. 1, табл. 1, Библ. ссылок 20.

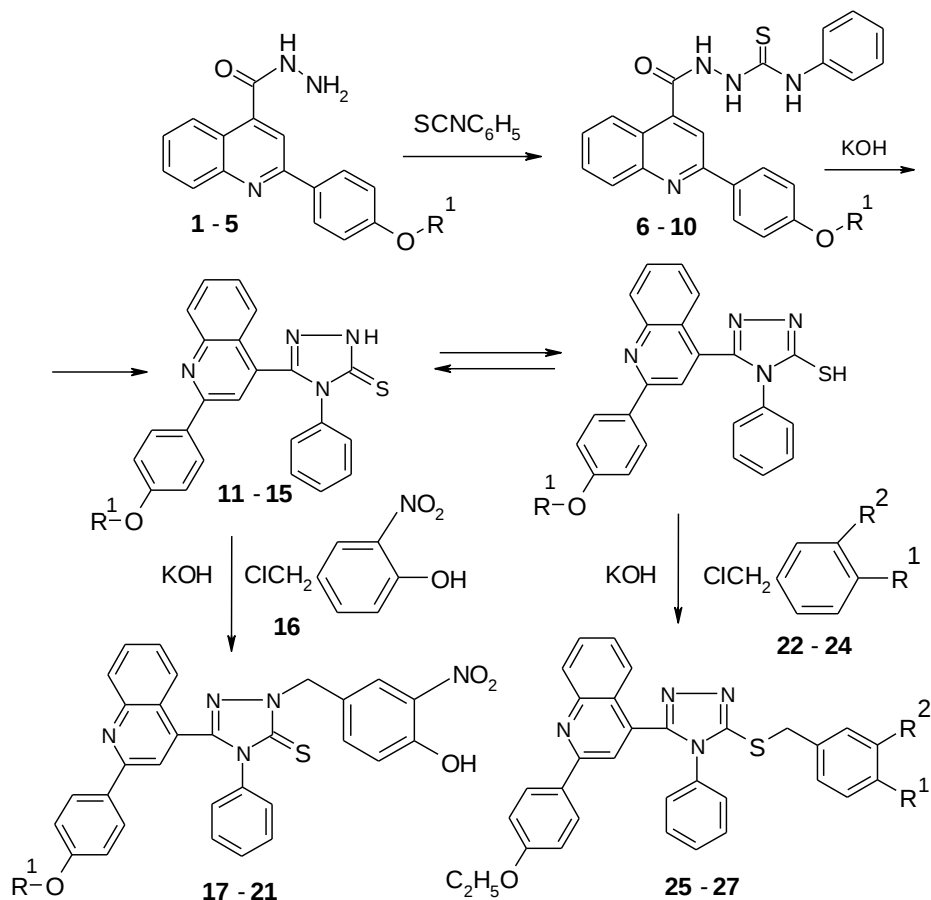
Известно, что 1,2,4-триазол-3-тиолы существуют в тион-тиольной таутомерной форме и с электрофилами могут реагировать как по SH-, так и по NH-группе гетероцикла.

Ранее нами было доказано, что 1,2,4-триазол-3-тиолы, содержащие в положении 4 аминогруппу, аллильный, фенильный, бензильный, а в положении 5 – арильный или феноксиметильный заместители, реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в присутствии гидроксида калия в тионной таутомерной форме с образованием N-замещенных триазолов [1]. В тех же условиях с другими бензилхлоридами, а также с метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты получают S-

производные 1,2,4-триазолов [1,2]. При отсутствии заместителя в положении 4 реакция с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом приводит к S-замещенным 1,2,4-триазолам [3].

В продолжение этих исследований в представленной работе показано, что 3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионы (соединения **11-15**) взаимодействуют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в присутствии гидроксида калия в тионной таутомерной форме с образованием N-(4-гидрокси-3-нитробензил)замещенных триазол-5-тионов (**17-21**), а соединение **12** реагирует с бензил-**(22)**, 4-метокси-3-нитробензил-**(23)** и 4-метокси-3-бромбензилхлоридом **(24)** в присутствии эквимольного количества гидроксида калия в тиольной форме с образованием соответствующих S-триазолов (соединения **25-27**).

Исходные гидразиды 2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-карбоновых кислот (**1-5**) [4] поставлены в реакцию с фенилизотиоцианатом и полученные N⁴-фенилтиосемикарбазиды **6-10** циклизованы гидроксидом калия в соответствующие тионы **11-15**. Ниже приведена общая схема синтеза соединений **6-27**.



$R^1 = CH_3$ (1,6,11,17), C_2H_5 (2,7,12,18), C_3H_7 (3,8,13,19), C_4H_9 (4,9,14,20), C_5H_{11} (5,10,15,21). $R^1=R^2=H$ (25), $R^1=CH_3O$, $R^2=NO_2$ (26), $R^1=CH_3O$, $R^2=Br$ (27).

При доказательстве структуры соединений использованы данные ЯМР¹H, ¹³C и ИК-спектров, а также результаты спектров предыдущих работ [1-3,5]. В ЯМР¹H спектрах 17-21 сигнал от NCH₂-арил проявляется при 5.57 м.д., а SCH₂-группы (соединения 25-27) — при 4.59 м.д., что доказывает N-замещение в соединениях 17-21. Известно, что химические сдвиги сигнала NCH₂ обычно проявляются на 1 м.д. в более слабом магнитном поле, чем сигнал SCH₂-группы. В ИК-спектрах соединений 6-15 и 17-21 сигналы в области 1230-1240 см⁻¹ относятся к C=S-группе, что близко к данным для C=S групп, приведенным для тиосемикарбазидов и меркаптотриазолов в работе [6]; для соединений 11-15 сигналы NH-группы проявляются в области 3100-3300 см⁻¹.

В настоящее время известен ряд таргетных препаратов, которые являются блокаторами онкогенных рецепторов тирозинкиназы и в предклинических испытаниях оказались эффективными при лечении опухолей молочной железы (нератиниб) [7,8], разных форм злокачественной лейкемии (зарнестра) [9,10], рака коры надпочечников, яичников, молочной железы, легкого и ряда других опухолей (линситиниб) [11-13], кабозантиниб [14,15]. Эти соединения в своей структуре содержат хинолин, другие гетероциклы и бензольные кольца с заместителями и обладают высокой аффинностью к каталитическому сайту EGFR.

Исходя из этого проведен докинг анализ, который показал, что энергии связывания соединений 11-15 и 17-21 с внеклеточным доменом рецептора эпителиального фактора роста EGFR IIVO (eEGFR) и каталитическим доменом EGFR 3W32 (cEGFR) примерно одинаковы или превосходят данные нератиниба, линситиниба, зарнестры и кабозантиниба. Результаты докинг анализа указывают на потенциальную возможность проявления биологической активности у соединений 11-15, 17-21 в процессах, в частности, с участием онкогенного рецептора EGFR.

Известно, что тиолы и производные фенолов могут обладать антиоксидантными свойствами. Антиоксидантная активность соединений 11-15, 17-21 определена по величине ингибирования скорости аскорбатзависимого перекисного окисления эндогенных липидов в гомогенатах мозговой ткани крыс *in vitro* по методу [16,17]. Перекисное окисление липидов оценивалось по выходу одного из конечных продуктов — малонового диальдегида; оно определялось отношением показателя плотности исследуемых веществ к контролю, выраженному в процентах. В качестве контроля использована проба с индуцированным перекисным окислением липидов. Результаты исследования показали, что в ряду 4-гидрокси-3-нитробензильных производных (17-21) наиболее

выраженное антиоксидантное действие в концентрации 10^{-3} М проявляется у соединений **20,21**, соответственно 36 и 19%, $P < 0.05$. В ряду триазол-5-тионов у соединений **14-15** наблюдается слабый антиоксидантный эффект в пределах 15 %, а соединения **11-13** обладают прооксидантным действием, выраженным в усилении интенсивности перекисных реакций. Из приведенных биологических данных следует, что в обоих рядах антиоксидантная активность заметно повышается у бутокси- и пентилоксипроизводных.

Обсуждение результатов докинг анализа

Использованные в работе PDB файлы димера внеклеточного домена eEGFR [18] и каталитического домена cEGFR [19] были взяты из RCSB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home>). Файл 1IVO был получен в результате рентгеноструктурного анализа (PCA) с разрешением 3.30 Å, а 3W32 — в результате PCA с разрешением 1.80 Å.

Модели контрольных препаратов нератиниба, линситиниба, зарнестры, кабозантиниба и соединений **11-15**, **17-21** в PDB формате создавались с применением программного пакета ChemBioDraw Ultra 12.0 (<http://software.informer.com/getfree-chembio-3d-ultra> 12.0/). Минимизация свободных энергий указанных соединений проводилась программой MM2 программного пакета ChemBioDraw Ultra 12.0.

In silico моделирование взаимодействия указанных лигандов с соответствующими макромолекулами осуществлено с применением программного пакета AutoDock Vina (<http://vina.scripps.edu/index.html>) [20]. Профили взаимодействий охарактеризованы программой AutoDock Tools 1.5.6rc3. Для каждого взаимодействия 9 конформаций с наивысшими свободными энергиями были предсказаны скоринг функцией vina.

На основе вышеприведенных программных пакетов рассчитаны энергии взаимодействия контрольных препаратов и исследуемых соединений **11-15**, **17-21** с димером внеклеточного домена и каталитическим доменом EGFR. Результаты докинг анализа представлены в таблице.

Полученные данные показывают, что энергии связывания с eEGFR (1IVO) и cEGFR (3W32) у соединений **11-15** и **17-21** примерно того же порядка, что и энергии взаимодействия контрольных противоопухолевых препаратов нератиниба, линситиниба, зарнестры и кабозантиниба. Причем энергии взаимодействия изучаемых соединений с каталитическим доменом 3W32 на 1-2 порядка выше, чем с димером 1IVO. Самые активные соединения **17,20,21** имеют наиболее высокие энергии связывания с 1IVO и 3W32, что почти на порядок, а в случае **20,21** — на 1-2 порядка выше энергии взаимодействия контрольных препаратов (таблица). Из таблицы также следует, что для соединений **17-21** с удлинением

алкоксильной цепи энергия взаимодействия с 3W32 увеличивается на два порядка.

Таблица

Взаимодействие контрольных препаратов и соединений 11-15, 17-21 с внеклеточным рецептором EGFR (1IVO) и каталитической субъединицей (тирозинкиназа) EGFR (3W32)

Ligand	Human 1IVO – eEGFRd		Human 3W32	
	G ₀ , kcal/mol	K _D , μM	G ₀ , kcal/mol	K _D , μM
Neratinib (HKI-272)	-8.7	0.420	-10.3	0.0282
Linsitinib (OSI-906)	-9.3	0.152	-11.1	0.0073
Zarnestra (R-115777)	-9.4	0.129	-11.1	0.0073
Cabozantinib (XL-184)	-8.9	0.299	-10.1	0.0395
11	-9.3	0.152	-10.1	0.0395
12	-9.3	0.152	-10.2	0.0334
13	-9.2	0.180	-10.2	0.0334
14	-9.3	0.152	-10.4	0.0238
15	-8.9	0.299	-10.4	0.0238
17	-10.1	0.039	-10.5	0.0201
18	-9.7	0.078	-10.9	0.0102
19	-9.4	0.129	-10.7	0.0143
20	-9.3	0.152	-11.8	0.0022
21	-9.4	0.129	-12.0	0.0016

Пространственная форма взаимодействия зарнестры и соединений **17** и **21** с рецепторами представлена на рисунке.

Из рисунка видно, что участки взаимодействия зарнестры и соединений **17** и **21** совпадают для каталитического домена рецептора EGFR (pdb 3W32), что может привести к ингибированию киназы, следовательно, подавлению пролиферативной функции EGFR.

Зарнестра ни в одной из девяти рассчитанных AutoDock vina энергетически выгодных конформаций не взаимодействует с димером, что говорит о том, что это соединение не может способствовать активации рецептора и запуску процессов злокачественного роста клеток. Этим можно объяснить противоопухолевый эффект зарнестры. Из рисунка видно также, что участки взаимодействия зарнестры и соединений **17-21** совпадают для каталитического домена 3W32, что предполагает наличие противоопухолевой активности у этих соединений.

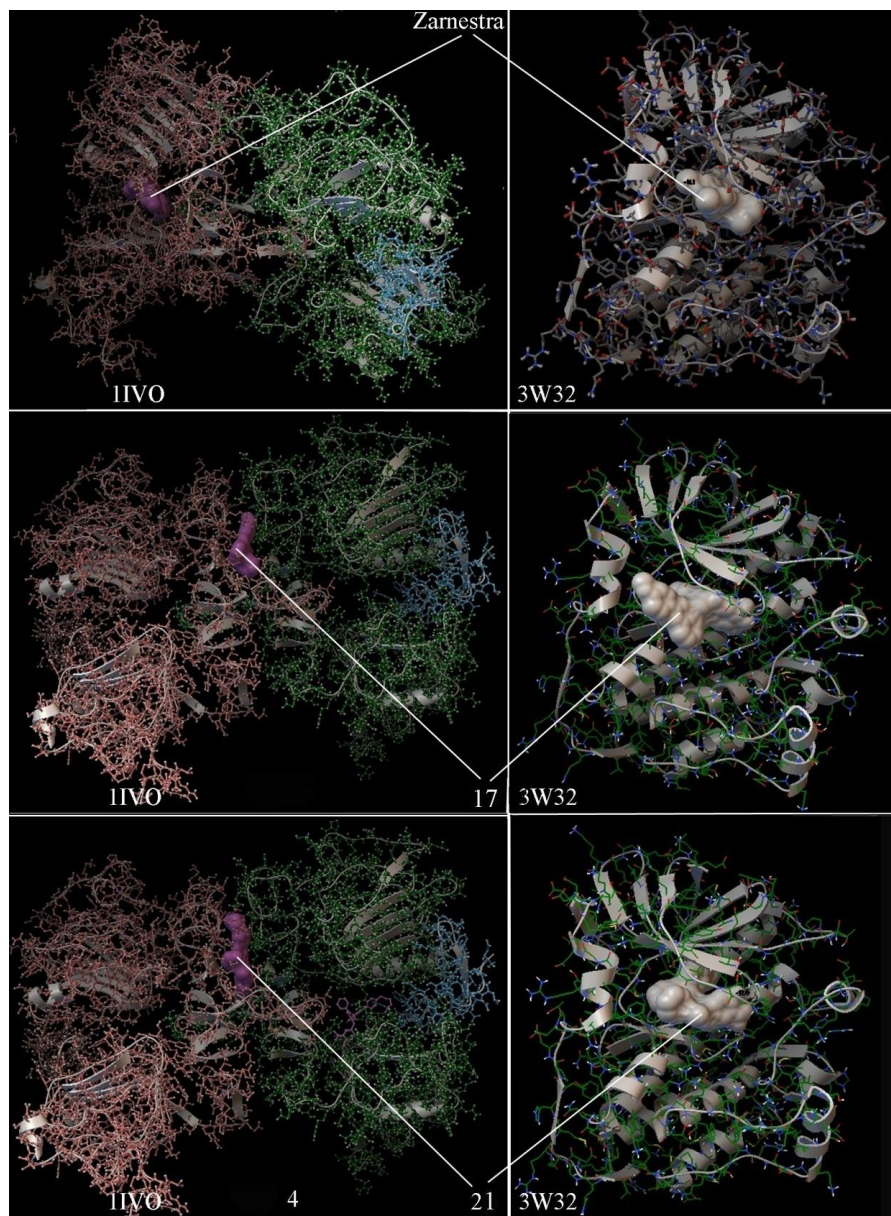


Рис. Взаимодействие зарнестры и соединений **17,21** с активными центрами 1IVO и 3W32.

Соединение **17** взаимодействует с димером 1IVO именно в этой щели, а соединение **21** — только в четвертой наиболее выгодной конформации, и это говорит о том, что с удлинением алкоксильной цепи пролиферативная функция изучаемых соединений уменьшается, что может привести к понижению противоопухолевого эффекта по отношению к рецептору 1IVO. Однако, так как энергия взаимодействия соединений **17, 21** на 2 порядка выше по сравнению с димером eEGFR, суммарный

ингибирующий эффект на каталитический домен рецептора является доминирующим, что может способствовать появлению противоопухолевой активности.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на приборе "Nexus" (USA) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрофотометре "Varian Mercury-300 VX" в $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$, 1/3, внутренний эталон — ТМС. Температура плавления определена на микронагревательном столике "Боззиус" в ^0C . ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" для соединений **6-15** в системе растворителей хлороформ-метанол, 10:0.5; для соединений **17-21** — в системе бензол — этилацетат, 10:0.5; для соединений **25-27** — в системе бензол — этилацетат, 1:1. Проявление — УФ светом.

Общая методика синтеза N^4 -фенилтиосемикарбазидов 2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-карбоновых кислот (6-10). Смесь 0.4 г (0.003 моля) фенилизотиоцианата, 0.003 моля гидразида (1-5) [4] и 20 мл метанола кипятят 3-4 ч и оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают и промывают на фильтре эфиром.

N^4 -Фенилтиосемикарбазид 2-(4-метоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (6). Выход 88%, т. пл. 178-180 ^0C (из этанола). R_f 0.75. ИК-спектр, γ , см^{-1} : 3354, 3281, 3145 (NH) $_3$, 1673, 1543 ($\text{C}=\text{O}$, амидн.), 1593, 1506, 827, 754, 696 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1248, 1033 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$), 1240 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.90 (с, 3H, OCH_3), 7.03-7.08 (м, 2H, 3,3'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.14 (тт, 1H, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.1$, 4-H, C_6H_5), 7.29-7.36 (м, 2H, 3,3'-H, C_6H_5), 7.55 (ddd, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.8$, $J_3 = 1.3$, C_6H_4), 7.60-7.66 (м, 2H, 2,2'-H, C_6H_5), 7.72 (ddd, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.8$, $J_3 = 1.4$, C_6H_4), 8.07 (ddd, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 1.3$, $J_3 = 0.6$, C_6H_4), 8.28-8.33 (м, 2H, 2,2'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 8.37 (уш.с, 1H, CH, Py), 8.43 (ddd, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 1.4$, $J_3 = 0.6$, C_6H_4), 9.71 (уш.с, 1H, NH), 9.81 (уш.с, 1H, NH), 10.71 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C : 54.7, 113.6, 117.1, 123.2, 124.2, 125.5, 125.7, 127.6, 128.4, 128.9, 129.0, 130.7, 139.0, 139.3, 147.9, 155.0, 160.5, 165.8, 181.4. Найдено, %: N 12.95; S 7.33. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 13.08; S 7.48.

N^4 -Фенилтиосемикарбазид 2-(4-этоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (7). Выход 92%, т. пл. 174-176 ^0C (из этанола). R_f 0.71. ИК-спектр, γ , см^{-1} : 3364, 3288, 3155 (NH) $_3$, 1675, 1540 ($\text{C}=\text{O}$, амидн.), 1592, 1506, 826, 751, 694 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1258, 1049 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$), 1240 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.46 (т, 3H, $J = 7.0$, CH_3), 4.14 (к, 2H, $J = 7.0$, OCH_2), 7.00-7.05 (м, 2H, 3,3'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$), 7.14 (тт, 1H, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.2$, 4-H, C_6H_5), 7.30-7.36 (м, 2H, 3,3'-H, C_6H_5), 7.55 (ddd, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.8$, $J_3 = 1.2$, C_6H_4), 7.60-7.65 (м, 2H, 2,2'-H, C_6H_5), 7.72 (ddd, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.8$, $J_3 = 1.4$, C_6H_4), 8.06 (уш.д, $J_1 = 8.4$, C_6H_4), 8.26-8.31 (м, 2H, 2,2'-H,

$C_6H_4OC_2H_5$), 8.36 (уш.с, 1H, CH, Py), 8.43 (дд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.2$, C_6H_4), 9.71 (уш.с, 1H, NH), 9.81 (уш.с, 1H, NH), 10.71 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C : 14.4, 62.8, 114.0, 117.1, 123.2, 124.3, 125.6, 125.8, 127.6, 128.5, 129.0, 129.1, 130.6, 139.0, 139.4, 148.0, 155.1, 159.9, 165.8, 181.4. Найдено, %: N 12.42; S 7.13. $C_{25}H_{22}N_4O_2S$. Вычислено, %: N 12.66; S 7.25.

N⁴-Фенилтиосемикарбазид 2-(4-пропоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (8). Выход 90%, т. пл. 154-155°C (из этанола). R_f 0.70. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3359, 3282, 3155 (NH)₃, 1674, 1539 (C=O, амидн.), 1591, 1504, 827, 755, 693 (CH=CH, ароматика), 1258, 1069 (-C-O-C=), 1240 (C=S). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.10 (т, 3H, $J=7.4$, CH_3), 1.80-1.92 (м, 2H, CH_2), 4.03 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 7.01-7.06 (м, 2H, 3,3'-H, $C_6H_4OC_3H_7$), 7.14 (тт, 1H, $J_1=7.4$, $J_2=1.2$, 4-H, C_6H_5), 7.30-7.37 (м, 2H, 3,3'-H, C_6H_5), 7.55 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.61-7.66 (м, 2H, 2,2'-H, C_6H_5), 7.72 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.4$, C_6H_4), 8.07 (уш.д, 1H, $J=8.4$, C_6H_4), 8.27-8.32 (м, 2H, 2,2'-H, $C_6H_4OC_3H_7$), 8.36 (уш.с, 1H, CH, Py), 8.44 (дд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.2$, C_6H_4), 9.71 (уш.с, 1H, NH), 9.81 (уш.с, 1H, NH), 10.71 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C : 10.2, 22.1, 68.8, 114.1, 117.1, 123.2, 124.3, 125.6, 125.8, 127.7, 128.5, 129.0, 129.1, 130.6, 139.0, 139.4, 148.0, 155.1, 160.1, 165.9, 181.5. Найдено, %: N 12.12; S 6.83. $C_{26}H_{24}N_4O_2S$. Вычислено, % : N 12.27; S 7.02.

N⁴-Фенилтиосемикарбазид 2-(4-бутоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (9). Выход 89%, т. пл. 127-129°C (из этанола). R_f 0.70. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3293, 3145 (NH)₃, 1674, 1547 (C=O, амидн.), 1593, 1504, 834, 752, 695 (CH=CH, ароматика), 1247, 1044 (-C-O-C=), 1240 (C=S). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.03 (т, 3H, $J=7.3$, CH_3), 1.49-1.62 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.76-1.86 (м, 2H, $CH_2C_2H_5$), 4.06 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 7.00-7.05 (м, 2H, 3,3'-H, $C_6H_4OC_4H_9$), 7.14 (тт, 1H, $J_1=7.4$, $J_2=1.2$, 4-H, C_6H_5), 7.29-7.36 (м, 2H, 3,3'-H, C_6H_5), 7.55 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.60-7.65 (м, 2H, 2,2'-H, C_6H_5), 7.72 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.4$, C_6H_4), 8.06 (уш.д, 1H, $J=8.4$, C_6H_4), 8.26-8.31 (м, 2H, 2,2'-H, $C_6H_4OC_4H_9$), 8.35 (уш.с, 1H, CH, Py), 8.43 (дд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.2$, C_6H_4), 9.71 (уш.с, 1H, NH), 9.81 (уш.с, 1H, NH), 10.70 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C : 13.5, 18.7, 28.4, 30.8, 66.9, 114.0, 117.1, 123.2, 124.2, 125.6, 125.8, 127.6, 128.5, 128.9, 129.1, 130.6, 139.0, 139.3, 148.0, 155.0, 160.1, 165.8, 181.6. Найдено, % : N 11.72; S 6.69. $C_{27}H_{26}N_4O_2S$. Вычислено, % : N 11.91; S 6.80.

N⁴-Фенилтиосемикарбазид 2-(4-пентилоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (10). Выход 91%, т. пл. 139-140°C (из этанола). R_f 0.74. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3372, 3278, 3153 (NH)₃, 1672, 1541 (C=O, амидн.), 1594, 1504, 830, 752, 696 (CH=CH, ароматика), 1255, 1026(-C-O-C=). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.98 (т, 3H, $J=7.1$, CH_3), 1.38-1.56 (м, 4H, 2 CH_2), 1.78-1.88 (м, 2H, CH_2), 4.05 (т, 2H, $J=6.4$, CH_2), 7.00-7.05 (м, 2H, 3,3'-H, $C_6H_4OC_5H_{11}$), 7.14 (тт, 1H, $J_1=7.4$, $J_2=1.2$, 4-H, C_6H_5), 7.29-7.36 (м, 2H, C_6H_4), 7.17-7.23 (м, 2H, 3,3'-H, C_6H_5), 7.54 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.60-7.65 (м, 2H, 2,2'-H, C_6H_5), 7.72 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.4$, C_6H_4),

8.06 (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.26-8.31 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₅H₁₁), 8.35 (уш.с, 1H, CH, Py), 8.43 (дд, 1H, J₁=8.4, J₂=1.2, C₆H₄), 9.71 (уш.с, 1H, NH), 9.80 (уш.с, 1H, NH), 10.70 (уш.с, 1H, NH). ¹³C: 13.9, 21.9, 27.7, 28.4, 67.2, 110.7, 111.6, 113.9, 114.0, 117.1, 123.2, 124.2, 125.6, 125.8, 127.6, 128.5, 128.9, 129.1, 130.6, 139.0, 139.4, 148.0, 155.0, 160.0, 165.9, 181.4. Найдено, % : N 11.69; S 6.50. C₂₈H₂₈N₄O₂S. Вычислено, % : N 11.56; S 6.62.

Общая методика синтеза 3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов (11-15). Смесь 0.01 моля N⁴-фенил-тиосемикарбазида 6-10, 0.84 г (0.015 моля) едкого кали и 35 мл воды кипятят 2-3 ч. Раствор фильтруют и подкисляют уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

3-[2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (11). Выход 86%, т. пл. 310-312°C (из этанола). R_f 0.60. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3227 (NH), 1605, 1497, 839, 762, 695 (CH=CH, ароматика), 1247, 1022 (-C-O-C=), 1222 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.85 (с, 3H, CH₃), 6.92-6.97 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OCH₃), 7.29-7.40 (м, 5H, C₆H₅), 7.49 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.3, C₆H₄), 7.69 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.4, C₆H₄), 7.82 (с, 1H, CH, Py), 7.88-7.93 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OCH₃), 8.02 (уш.д, 1H, J=8.5, C₆H₄), 8.08 (уш.д, 1H, J= 8.5, C₆H₄), 14.31 (уш.с., 1H, NH). ¹³C: 54.6, 113.5, 119.8, 123.5, 124.6, 126.2, 127.8, 128.1, 128.5, 128.6, 129.3, 129.3, 130.1, 131.5, 133.8, 147.3, 147.8, 154.6, 160.5, 168.5. Найдено, %: N 13.42; S 7.76. C₂₄H₁₈N₄OS. Вычислено, % : N 13.65 ; S 7.81.

3-[2-(4-Этоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (12). Выход 83%, т. пл. 275-277°C (из этанола). R_f 0.65. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3313 (NH), 1600, 1496, 843, 760, 695 (CH=CH, ароматика), 1251, 1048 (-C-O-C=), 1236 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.43 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.09 (т, 2H, J=7.0, OCH₂), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₂H₅), 7.30-7.40 (м, 5H, C₆H₅), 7.49 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.3, C₆H₄), 7.69 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.4, C₆H₄), 7.81 (с, 1H, CH, Py), 7.88-7.93 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₂H₅), 8.01 (уш.д, 1H, J=8.5, C₆H₄), 8.07(дд, 1H, J₁=8.5, J₂=1.4, C₆H₄), 14.22 (уш.с, 1H, NH). ¹³C: 14.3, 62.7, 114.0, 119.8, 123.5, 124.6, 126.1, 127.8, 128.1, 128.5, 128.6, 129.3, 130.0, 131.5, 133.8, 147.3, 147.9, 154.7, 159.9, 168.5. Найдено, %: N 12.97; S 7.32. C₂₅H₂₀N₄OS. Вычислено, %: N 13,20; S 7.55.

3-[2-(4-Пропоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (13). Выход 79%, т. пл. 277-278°C (из этанола). R_f 0. 66. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3326 (NH), 1601, 1504, 844, 760, 696 (CH=CH, ароматика), 1255, 1022 (-C-O-C=), 1236 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.08 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.77-1.89 (м, 2H, CH₂CH₃), 3.99 (т, 2H, J= 6.5, OCH₂), 6.90-6.95 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₃H₇), 7.30-7.40 (м, 5H, C₆H₅), 7.49 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂= 6.9, J₃=1.3, C₆H₄), 7.69 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.4, C₆H₄), 7.82 (с, 1H, CH, Py), 7.88-7.93 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₃H₇), 8.02 (уш.д, 1H, J₁=8.5, J₂=1.2, C₆H₄), 8.07 (дд, 1H, J₁=8.5, J₂=1.4, C₆H₄), 14.30

(с, 1H, NH). ^{13}C : 10.2, 22.0, 68.7, 114.0, 119.8, 123.5, 124.6, 126.2, 127.8, 128.1, 128.5, 128.6, 129.4, 129.9, 131.5, 133.8, 147.3, 147.9, 154.7, 160.0, 168.5. Найдено, %: N 12.62; S 7.18. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 12.78; S 7.31.

3-[2-(4-Буксоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (14). Выход 80%, т. пл. 214-215°C (из этанола). R_f 0.60. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3094 (NH), 1602, 1496, 840, 778, 695 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1250, 1038 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$), 1236 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 1.01 (т, 3H, $J=7.4$, CH_3), 1.47-1.59 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.74-1.83 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 4.02 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 7.30-7.40 (м, 5H, C_6H_5), 7.49 (ddd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.9$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.69 (ddd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.9$, $J_3=1.4$, C_6H_4), 7.81 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 8.02 (уш.д, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.2$, C_6H_4), 8.07 (dd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.4$, C_6H_4), 14.30 (с, 1H, NH). ^{13}C : 13.4, 18.6, 21.8, 30.7, 66.9, 114.0, 119.7, 123.5, 124.6, 126.1, 127.8, 128.0, 128.5, 128.6, 129.3, 129.3, 130.0, 131.5, 133.8, 147.3, 147.9, 154.7, 160.0, 168.5. Найдено, %: N 12.23; S 6.98. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 12.38; S 7.08.

3-[2-(4-Пентилоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (15). Выход 81%, т. пл. 214-215°C (из этанола). R_f 0.60. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3088 (NH), 1602, 1497, 840, 751, 695 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1254, 1019 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$), 1236 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.97 (т, 3H, $J=7.4$, CH_3), 1.35-1.53 (м, 4H, 2 CH_2), 1.75-1.85 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$), 4.01 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 7.29-7.40 (м, 5H, C_6H_5), 7.30-7.37 (м, 2H, 3,3'-H, C_6H_4), 7.49 (ddd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.9$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.69 (ddd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.9$, $J_3=1.4$, C_6H_4), 7.81 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 8.01 (dd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.2$, C_6H_4), 8.07 (dd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.4$, C_6H_4), 14.29 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C : 13.6, 21.8, 27.6, 28.3, 67.2, 114.0, 119.8, 123.5, 124.5, 126.1, 127.8, 128.0, 128.5, 128.6, 129.3, 130.0, 131.5, 133.8, 147.3, 147.9, 154.7, 160.0, 168.5. Найдено, % : N 11.85; S 6.71. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, % : N 12.01; S 6.87.

Общая методика синтеза 1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов (17-21). Растворяют 0.22 г (0.004 моля) гидроксида калия в 15 мл абсолютного этанола; при нагревании растворяют 0.002 моля соответствующего меркаптотриазола **11-15** и после охлаждения добавляют раствор 0.37 г (0.002 моля) 4-гидрокси-3-нитробензилхлорида (**16**) в 5 мл абсолютного этанола. Оставляют на ночь. Кипятят 4 ч, большую часть этанола отгоняют, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре абсолютным эфиром и сушат на воздухе. Затем осадок растворяют в диметилсульфоксиде, раствор подкисляют уксусной кислотой и разбавляют водой. Выпавший осадок отфильтровывают.

1-(4-Гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-метоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (17). Выход 57%, т. пл. 196-197°C (из этанола). R_f 0.68. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3286 (ОН), 1604, 1505, 829, 756,

695 (CH=CH, ароматика), 1537, 1351 (NO₂), 1253, 1029 (-C-O-C=), 1236 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.88 (с, 3H, OCH₃), 5.57 (с, 2H, NCH₂), 6.92-6.97 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OCH₃), 7.19 (д, 1H, J=8.5, 5-H, C₆H₃), 7.31-7.41 (м, 5H, Ar), 7.51 (ddd, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.2, C₆H₄), 7.71 (ddd, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.4, C₆H₄), 7.82 (dd, 1H, J₁=8.5, J₂=2.0, 6-H, C₆H₃), 7.84 (с, 1H, Py), 7.89-7.94 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OCH₃), 8.03 (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.05 (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.24 (д, 1H, J=2.0, 2-H, C₆H₃), 10.69 (уш.с, 1H, OH). ¹³C: 50.7, 54.7, 113.6, 119.5, 119.9, 123.4, 125.2, 126.3, 126.4, 127.7, 128.1, 128.6, 128.9, 129.4, 129.5, 130.0, 130.9, 134.1, 135.1, 136.0, 146.5, 147.8, 152.9, 154.6, 160.6, 167.8. Найдено, %: N 12.28; S 5.65. C₃₁H₂₃N₅O₄S. Вычислено, %: N 12.47; S 5.71.

1-(4-Гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (18). Выход 51%, т. пл. 208-210°C (из этанола). R_f 0.69. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3282 (OH), 1603, 1505, 827, 754 (CH=CH, ароматика), 1538, 1348 (NO₂), 1253, 1035 (-C-O-C=), 1236 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 1.43 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.09 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 5.57 (с, 2H, NCH₂), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₂H₅), 7.18 (д, 1H, J= 8.6, 5-H, C₆H₃), 7.32-7.40 (м, 5H, Ar), 7.50 (ddd, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.2, C₆H₄), 7.71 (дд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.4, C₆H₄), 7.81 (дд, 1H, J₁=8.6, J₂= 2.2, 6-H, C₆H₃), 7.83 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₂H₅), 7.99-8.05 (м, 2H, C₆H₄), 8.23 (д, 1H, J=2.2, 2-H, C₆H₃), 10.65 (уш.с, 1H, OH). ¹³C: 14.3, 50.7, 62.7, 114.0, 119.6, 119.9, 123.4, 124.4, 125.2, 126.2, 126.4, 127.7, 128.1, 128.6, 128.9, 129.4, 129.5, 129.8, 130.9, 134.1, 135.1, 136.1, 146.6, 147.8, 153.1, 154.6, 159.9, 167.8. Найдено, %: N 11.93; S 5.42. C₃₂H₂₅N₅O₄S. Вычислено, %: N 12.17; S 5.57.

1-(4-Гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-пропоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (19). Выход 59%, т. пл. 190-191°C (из этанола). R_f 0.67. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3250 (OH), 1604, 1499, 827, 776 (CH=CH, ароматика), 1536, 1344 (NO₂), 1250, 1025 (-C-O-C=), 1239 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 1.07 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.77-1.89 (м, 2H, CH₂), 3.98 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 5.57 (с, 2H, NCH₂), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₃H₇), 7.19 (д, 1H, J=8.6, 5-H, C₆H₃), 7.30-7.42 (м, 5H, Ar), 7.51 (уш.дд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, C₆H₄), 7.71 (уш.дд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, C₆H₄), 7.82 (дд, 1H, J₁=8.6, J₂=2.0, 6-H, C₆H₃), 7.83 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₃H₇), 8.02 (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.04 (уш.д, J=8.4, C₆H₄), 8.24 (д, 1H, J=2.0, 2-H, C₆H₃), 10.70 (уш.с, 1H, OH). ¹³C: 10.1, 21.9, 50.7, 68.7, 114.0, 119.5, 119.9, 123.4, 124.4, 125.2, 126.2, 126.3, 127.7, 128.0, 128.6, 128.9, 129.4, 129.8, 130.8, 134.1, 135.1, 136.0, 146.5, 147.8, 152.9, 154.6, 160.1, 167.8. Найдено, %: N 11.78; S 5.32. C₃₃H₂₇N₅O₄S. Вычислено, %: N 11.88; S 5.44.

1-(4-Гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-бутоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (20). Выход 56%, т. пл. 154-155°C (из этанола). R_f 0.72. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3250 (OH), 1604, 1500, 831, 763

(CH=CH, ароматика), 1536, 1335 (NO₂), 1249, 1029 (-C-O-C=), 1240 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 1.01 (т, 3H, J=7.3, CH₃), 1.46-1.59 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.73-1.83 (м, 2H, CH₂C₂H₅), 4.02 (т, 2H, J=6.3, OCH₂), 5.57 (с, 2H, NCH₂), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₄H₉), 7.19 (д, 1H, J=8.6, 5-H, C₆H₃), 7.32-7.41 (м, 5H, Ar.), 7.51 (уш.дд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, C₆H₄), 7.71 (уш.дд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, C₆H₄), 7.81 (дд, 1H, J₁=8.6, J₂=2.0, 6-H, C₆H₃), 7.83 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₄H₉), 8.00-8.06 (м, 2H, C₆H₄), 8.24 (д, 1H, J=2.0, 2-H, C₆H₃), 10.68 (уш.с, 1H, OH). ¹³C: 13.4, 18.6, 30.7, 50.7, 66.9, 114.0, 119.5, 119.9, 123.4, 124.4, 125.2, 126.3, 126.3, 127.7, 128.1, 128.6, 128.9, 129.4, 129.4, 129.8, 130.9, 134.1, 135.1, 136.1, 146.6, 147.8, 152.9, 154.6, 160.1, 167.8. Найдено, %: N 11.43; S 5.13. C₃₄H₂₉N₅O₄S. Вычислено, %: N 11.60; S 5.31.

1-(4-Гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-пентилоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (21). Выход 53%, т. пл. 150-151°C (из этанола). R_f 0.73. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3290 (ОН), 1596, 1504, 843, 772, 698 (CH=CH, ароматика), 1535, 1359 (NO₂), 1251 (-C-O-C=), 1236 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 0.97 (т, 3H, J=7.1, CH₃), 1.37-1.53 (м, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.75-1.84 (м, 2H, CH₂C₃H₇), 4.01 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 5.57 (с, 2H, NCH₂), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₅H₁₁), 7.19 (д, 1H, J=8.6, 5-H, C₆H₃), 7.33-7.40 (м, 5H, Ar.), 7.51 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.2, C₆H₄), 7.71 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.3, C₆H₄), 7.81 (дд, 1H, J₁=8.6, J₂=2.2, 6-H, C₆H₃), 7.83 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₅H₁₁), 8.02 (дд, 1H, J₁=8.5, J₂=1.2, C₆H₄), 8.03 (дд, 1H, J₁=8.5, J₂=1.3, C₆H₄), 8.24 (д, 1H, J=2.2, 2-H, C₆H₃), 10.69 (уш.с, 1H, OH). ¹³C: 13.6, 21.8, 27.6, 28.3, 50.6, 67.2, 114.0, 119.5, 119.9, 123.4, 124.4, 125.2, 126.2, 126.3, 127.7, 128.0, 128.6, 128.8, 129.4, 129.4, 129.8, 130.8, 134.1, 135.1, 136.0, 146.5, 147.8, 152.9, 154.6, 160.1, 167.8. Найдено, % : N 11.21; S 5.12. C₃₅H₃₁N₅O₄S. Вычислено, % : N 11.34; S 5.19.

Общая методика синтеза 3-бензилтио-5-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4H-1,2,4-триазолов(25-27). В растворе 0.11 г (0.002 моля) гидроксида калия в 10 мл этанола при нагревании растворяют 0.85 г (0.002 моля) соединения 12. После охлаждения добавляют раствор 0.002 моля соответствующего бензилхлорида (22-24) в 5 мл этанола и оставляют на ночь. Кипятят 4 ч, большую часть этанола отгоняют и добавляют воду. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

3-Бензилтио-4-фенил-5-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазол (25). Выход 64%, т. пл. 209-210°C. R_f 0.66. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 1605, 1494, 827, 765, 697 (CH=CH, ароматика), 1247, 1053 (-C-O-C=). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 1.43 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.09 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.59 (с, 2H, SCH₂), 6.88-6.93 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₂H₅), 7.18-7.45 (м, 10H, Ar), 7.50 (уш.т, 1H, J=7.6, C₆H₄), 7.70 (уш.т, 1H, J=7.6, C₆H₄), 7.74 (с, 1H, CH, Py), 7.88-7.93 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₂H₅), 8.02 (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.14 (уш.д, 1H, J=8.2, C₆H₄). ¹³C: 14.3, 36.4, 62.6, 113.9, 119.2, 123.9, 125.2,

125.9, 126.7, 127.0, 127.9, 128.0, 128.7, 129.0, 129.0, 129.1, 129.2, 130.1, 132.3, 133.1, 136.3, 147.9, 151.4, 151.5, 154.5, 159.7. Найдено, % : N 10.96; S 6.31. $C_{32}H_{26}N_4OS$. Вычислено, % : N 10.89; S 6.23.

3-(4'-Метокси-3'-нитробензилтио)-4-фенил-5-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4Н-1,2,4-триазол(26). Выход 68%, т. пл. 157-158°C. R_f 0.66. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1598, 1497, 836, 756, 705 ($CH=CH$, ароматика), 1530, 1347 (NO_2), 1248, 1049 ($-C-O-C=$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\gamma$: 1.43 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3), 3.95 (с, 3H, OCH_3), 4.09 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2), 4.59 (с, 2H, SCH_2), 6.88-6.93 (м, 2H, 3,3'-H, $C_6H_4OC_2H_5$), 7.21-7.27 (м, 3H, Ar), 7.34-7.39 (м, 3H, Ar), 7.50 (AAA, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.70 (AAA, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.4$, C_6H_4), 7.72-7.76 (м, 2H, 5,6-H, C_6H_3), 7.76 (с, 1H, CH, Py), 7.88-7.93 (м, 2H, 2,2'-H, $C_6H_4OC_2H_5$), 7.90 (A, 1H, $J=2.3$, 2-H, C_6H_3), 8.02 (уш.д, 1H, $J=8.4$, C_6H_4), 8.11 (AA, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.2$, C_6H_4). ^{13}C : 14.3, 34.6, 56.1, 62.7, 113.5, 113.9, 119.3, 123.9, 125.2, 126.0, 126.7, 128.0, 129.1, 129.2, 129.4, 130.1, 132.3, 133.0, 134.6, 138.9, 147.9, 151.2, 151.3, 154.5, 159.8. Найдено, %: N 11.85; S 5.31. $C_{33}H_{27}N_5O_4S$. Вычислено, %: N 11.88; S 5.44.

3-(4'-Метокси-3'-бромбензилтио)-4-фенил-5-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4Н-1,2,4-триазол(27). Выход 72%, т. пл. 156-157°C. R_f 0.62. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1599, 1497, 827, 757 ($CH=CH$, ароматика), 1246, 1047 ($-C-O-C=$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\gamma$: 1.43 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3), 3.87 (с, 3H, OCH_3), 4.08 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2), 4.45 (с, 2H, SCH_2), 6.88-6.93 (м, 2H, 3,3'-H, $C_6H_4OC_2H_5$), 6.95 (A, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.9$, $J_3=1.0$, C_6H_4), 7.17-7.23 (м, 2H, Ar), 7.31-7.41 (м, 4H, Ar), 7.50 (AAA, 1H, $J=8.5$, 5-H, C_6H_3), 7.57 (A, 1H, $J=2.1$, 2-H, C_6H_3), 7.69 (AAA, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.9$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.74 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, $C_6H_4OC_2H_5$), 8.02 (уш.д, 1H, $J=8.4$, C_6H_4), 8.12 (уш.д, 1H, $J=8.4$, C_6H_4). ^{13}C : 14.3, 35.3, 55.6, 62.7, 110.7, 111.6, 113.9, 119.3, 124.0, 125.2, 125.9, 126.7, 128.0, 129.0, 129.1, 129.2, 129.2, 130.0, 130.1, 132.3, 133.1, 133.2, 147.9, 151.4, 151.5, 154.6, 154.8, 159.8. Найдено, %: N 8.81; S 5.06. $C_{33}H_{27}BrN_4O_2S$. Вычислено, %: N 8.98; S 5.14.

3-[2-(4-ԱԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)ԽԻՆՈԼԻՆ-4-ԻԼ]-4-ՖԵՆԻԼ-4,5-ԴԻՆԻՐՈ-1H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-5-ԹԻՈՆՆԵՐԻ ԸՆՏՐՈՂԱԿԱՆ N-, S-ԱԿԻԼՈՒՄԸ ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ԲԵՆԶԻԼ-ԲԼՈՐԻՂՆԵՐՈՎ. ՄԻՆԹԵԶ, ԴՈԿՒՆԳ ԱՆԱԼԻԶ ԵՎ ՆԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ա. Ա. ՆԱՄԲԱՐՁՈՒՄՅԱՆ, Գ. Ն. ՊԱՆՈՍՅԱՆ,
Գ. Շ. ՆՈՎՆԱՆՆԻՍՅԱՆ և Ժ. Մ. ԲՈՒՆԻԱԹՅԱՆ

Ցույց է դրված, որ 3-[2-(4-ակօքսիֆենիլ)խինոլին-4-իլ]-4-ֆենիլ-4,5-դինիրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-5-թիոնները փոխազդում են 4-հիդրօքսի-3-նիտրոբենզիլբլորիդի կալիու-մի հիդրօքսիդի ներկայությամբ տիրոս տառտոմերիկ ձևով, իսկ այլ բենզիլբլորիդների հետ՝ թիրի ձևով, առաջացնելով 1,2,4-տրիազոլի N- կամ S-տեղակալված ածանցյալներ: Օգտագործելով AutoDock Vina ծրագրային փաթեթը, արված է դրկինգ անալիզ: Հետազոտվել է միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը:

ELECTORAL N-, S-ALKYLATION OF 3-[2-(4-ALKOXYPHENYL)QUINOLIN-4-YL]-4-PHENYL-4,5-DIHYDRO-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-THIONES WITH SUBSTITUTED BENZYLCHLORIDES. SYNTHESIS, DOCKING ANALYSIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY

M. A. IRADYAN¹, N. S. IRADYAN¹, A. A. AMBARTCUMYAN²,
H. A. PANOSYAN¹, G. Sh. HOVHANNISYAN¹ and J. M. BUNIATYAN¹

¹The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

² SPC Armbiotehnology SNPO NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

E-mail: melkon.iradyan@mail.ru

It was shown, that 3-[2-(4-alkoxyphenyl)quinolin-4-yl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones are reacted with 4-hydroxy-3-nitrobenzylchloride in the presence of potassium hydroxide in the thionic tautomeric form, to form 1-(4-hydroxy-3-nitrobenzyl)-3-[2-(4-alkoxyphenyl)quinolin-4-yl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones and with benzyl-, 4-methoxy-3-nitrobenzyl- and 4-methoxy-3-brombenzylchlorides in the thiol form, to form the according S-benzylsubstituted 1,2,4-triazoles. The structure of compounds was proved by ¹H NMR, ¹³C NMR and IR-spectra. Docking analysis was done using software package AutoDock Vina. Results of the docking analysis shows that the energy of interaction of triazole-5-thiones and 4-hydroxy-3-nitrobenzylderivatives with extracellular domain of the epithelial growth factor receptor (eEGFR) – pdb1IVO and catalytic domain of EGFR (cEGFR) – pdb3W32 are approximately of the same order and exceed the energy of interaction of known anticancer drugs – neratinib, linsitinib, zarnestra and cabozantinib. Antioxidant activity of compaunds were investigated by the extent of inhibition of peroxide oxidation of lipids in homogenate of brain sliks of rats. The obtained results indicate, that in a line of triazole-5-thiones and 4-hydroxy-3-nitrobenzylderivatives the antioxidant activity is noticeably increasing for butoxy- and pentyloxyderivatives.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Бунаatian Ж.М., Тамазян Р.Ф., Айвазян А.Г., Паносян Г.А. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №1, с. 83.
- [2] Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Григорян Р.Т., Паносян Г.А. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №4, с. 636.
- [3] Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Буниatian Ж.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Григорян Р.Т. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №2, с. 293.
- [4] Аветян С.А., Азарян А.С., Ароян А.А. // Арм. хим. ж., 1973, т. 26, №9, с. 763.
- [5] Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Григорян Р.Т. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №1, с.105.
- [6] Cretu O.D., Barbuceanu S.F., Saramet G., Draghici C. // J. Serb. Chem. Soc., 2010, v. 75, №11, p. 1463.
- [7] Chow L.W-C., Xu B., Gupta S., Freyman A., Zhao Y., Abbas R., Van M-L.V., Bondarenko I. // British J. Cancer, 2013, v. 108, p. 1985.
- [8] López-Tarruella S., Jerez Y., Márquez-Rodas I., Martín M. // Future Oncol., 2012, v. 8, №6, p. 671.

- [9] Bai F., Villagra A.V., Zou J., Painter J.S., Connolly K., Blaskovich M.A., Sokol L., Serbti S., Djeu J.Y., Loughran T.P., Wei S., Sotomayor E., Epling-Burnette P. // *Cancer Immunol. Immunother.*, 2012, v. 61, №4, p. 523.
- [10] Jabbour E., Kantarjian A., Cortes J. // *Leuk. Limfoma*, 2004, v. 45, №11, p. 2187.
- [11] McKinley E.T., Budai J.E., Zhao P., Guleryur S., Mantis C., Gokhale P.C., Wild R., Manning H.C. // *Clin. Cancer Res.*, 2011, v.17, №10, p. 3332.
- [12] Leiphrahpam P.D., Agarwal E., Mathiese M., Haferbier K.L., Brattain M.G., Chowdhury S.// *Oncol. Reports*, 2014, v. 31, №1, p. 87.
- [13] Fassnacht M., Berruti A., Baudin E., Demeure M.J., Gilbert J., Haak H., Kroiss M., Quinn D.I., Hesseltine E., Ronchi C.L., Terzolo M., Choueiri T.K., Poondru S., Fleege T., Rorig R., Chen J., Stephens A.W., Worden F., Hammer G.D. // *Lancet Oncol.*, 2015, v. 16, №4, p. 426.
- [14] Lee R.J., Saylor P.J., Michaelson M.D., Rothenberg S., Smas M.E., Miyamoto D.T., Gurski C.A., Xie W., Maheswaran S., Haber D.A., Goldin J.G., Smith M.R. // *Clin. Cancer Res.*, 2013, v. 19, № 11, p. 3088.
- [15] Vaishampayan U. // *Current Oncol. Rep.*, 2013, v. 15, №2, p. 76.
- [16] Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление в биологических мембранах. М., Наука, 1972, с. 38.
- [17] Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.И.// Свободные радикалы в живых системах. Институт науки и техники ВИНТИ, 1991, т. 29, с. 126.
- [18] Ogiso H., Ishitani R., Nureki O., Fukai Sh., Yamanaka M., Kim J.-H., Saito K., Sakamoto A., Inoue M., Shirouzu M., Yokoyama Sh. // *Cell*, 2002, v.110, p. 775.
- [19] Kawakita K., Seto M., Ohashi T., Tamura T., Yusa T., Miki H., Iwata Y., Kamiguchi H., Tanaka T., Sogabe S., Ohta Y., Ishikaw T. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, v. 21, p. 2250.
- [20] Trott O., Olson J.J. // *J. Computational Chem.*, 2010, v. 31, p. 455.