

УДК 547.792.2

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

М. А. ИРАДЯН¹, Н. С. ИРАДЯН¹, А. А. АМБАРЦУМЯН², Г. А. ПАНОСЯН¹,
Р. А. ТАМАЗЯН¹, А. Г. АЙВАЗЯН¹, Г. Ш. ОГАНЕСЯН¹,
Р. АЛБЕС ДЕ СУСА³ и В. А. САКАНЯН⁴

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

³ Университет Париж Декартес

UMR 8601, Париж, Франция

⁴ Университет Нанта

Нант, Франция

E-mail: melkon.iradyan@mail.ru

Поступило 18 V 2018

Установлено, что 4-аллил-3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионы реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в присутствии гидроксида калия в тионной таутомерной форме, в то время как с другими бензилхлоридами – в тиольной форме с образованием S-замещенных производных 1,2,4-триазолов. Методом рентгеноструктурного анализа доказано, что 3-меркапто-1,2,4-триазолы в кристаллической форме существуют в тионной таутомерной форме. Проведен докинг анализ с использованием программного пакета AutoDock Vina и исследована цитотоксическая активность 4-гидрокси-3-нитробензильных производных на клеточных линиях рака молочной железы MDA MB468 и немелкоклеточного рака легкого A549.

Рис. 3, табл. 2, библиографических ссылок 12.

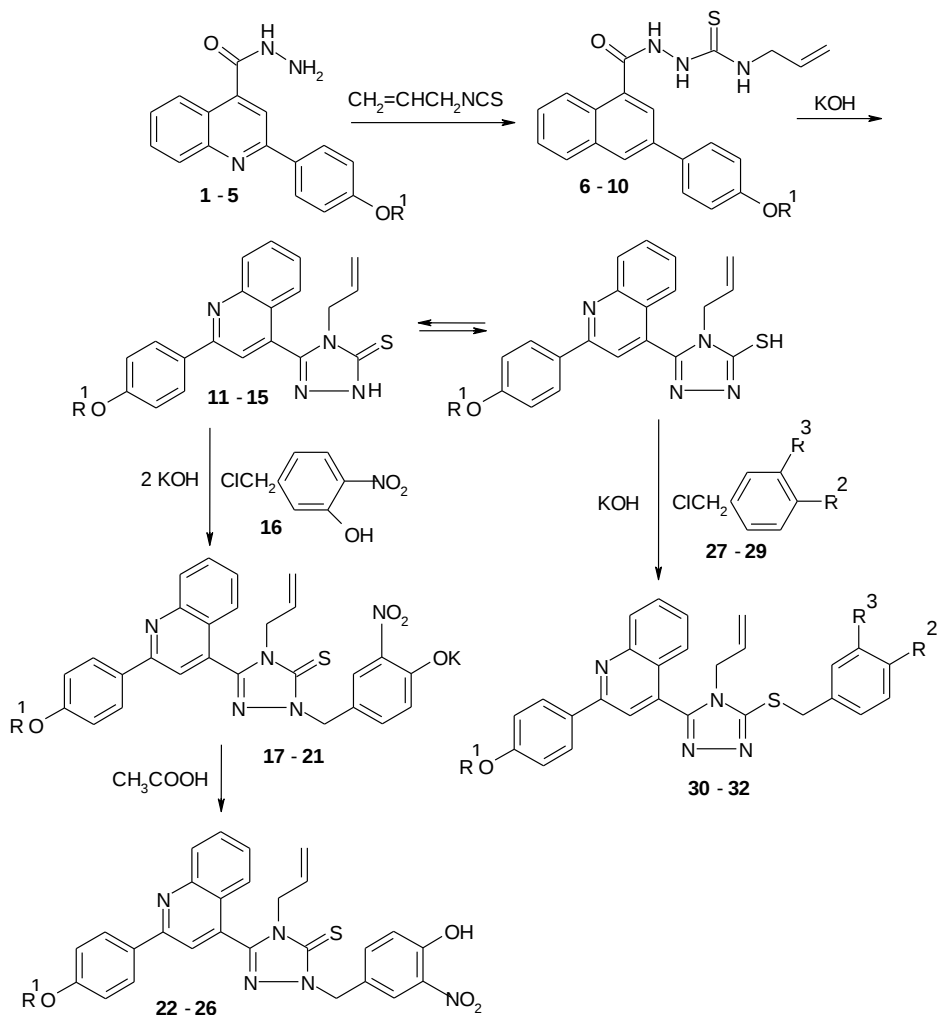
Ранее нами было показано, что 3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионы реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в присутствии гидроксида калия в тионной

таутомерной форме, приводя к N-замещенным триазиолам, в то время как с другими бензилхлоридами — в тиольной форме, с образованием S-замещенных производных 1,2,4-триазолов [1]. Такое anomальное протекание N-замещения наблюдается в реакциях 4-гидрокси-3-нитробензилхлорида с 1,2,4-триазол-3-тиолами, содержащими в положении 4 аминогруппу, аллильный, фенильный, бензильный, а в положении 5 — арильный или феноксиметильный заместители, что доказано методами рентгеноструктурного анализа (РСА) и ЯМР ^1H [2]. В тех же условиях с другими бензилхлоридами, а также с метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты получают S-производные 1,2,4-триазолов [3,4].

В продолжение этих исследований в представленной работе показано, что 4-аллил-3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-5-тионы (соединения **11-15**) реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом (**16**) в присутствии гидроксида калия также в тионной таутомерной форме с образованием N^1 -(4-гидрокси-3-нитробензил)замещенных триазол-5-тионов (**17- 21**). Меркаптотриазолы **11** и **12** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, C_2H_5) взаимодействуют с бензил-(**27**), 4-метокси-3-нитробензил-(**28**) и 4-метокси-3-бромбензилхлоридом (**29**) в присутствии эквивалентного количества гидроксида калия в тиольной форме с образованием соответствующих S-замещенных триазолов (соединения **30-32**).

Исходные гидразиды 2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-карбоновых кислот (**1-5**) [5] вовлечены в реакции с аллилизотиоцианатом и полученные N^4 -аллилтиосемикарбазиды **6-10** циклизованы гидроксидом калия в соответствующие тионы **11-15**. Взаимодействие тионов **11-15** с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом (**16**) проведено в присутствии едкого кали, взятого в двухкратном избытке. Из калиевых солей **17-21** действием уксусной кислоты получены основания **22-26**.

В ЯМР ^1H спектрах соединений **17-26** сигнал от NCH_2 -арил проявляется при 5.27-5.33 м.д., что характерно для N-замещенных производных 1,2,4-триазол-5-тионов. В то же время сигналы SCH_2 -группы (соединения **30-32**) проявляются при 4.45-4.55 м.д. Известно, что химические сдвиги сигнала NCH_2 -группы находятся на 1 м.д. в более слабом магнитном поле, чем сигнал от группы SCH_2 . Сигналы $\text{C}=\text{S}$ -группы в ИК-спектрах аллилтиосемикарбазидов **6-10** фиксируются в области 1195-1200, для соединений **11-15** — при 1205-1211, для **17-21**, **22-26** — при 1216-1221 и 1235-1238 см^{-1} , соответственно, что близко к данным для $\text{C}=\text{S}$ групп, приведенным в работах [1,6]; в соединениях **11-15** сигналы в области 3067-3094 см^{-1} относятся к NH -группе триазольного кольца. Ниже приведена общая схема синтеза соединений.



R¹=CH₃ (1,6,11,17,22), C₂H₅ (2,7,12,18,23), C₃H₇ (3,8,13,19,24), C₄H₉ (4,9,14,20,25), C₅H₁₁ (5,10,15,21,26). R¹=CH₃, R²=R³=H (30), R¹=C₂H₅, R²=CH₃O, R³=NO₂ (31), R¹=C₂H₅, R²=CH₃O, R³=Br (32).

Строение 4-аллил-5-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-тиола (**12**, R¹=C₂H₅) изучено методом рентгеноструктурного анализа. Исследование показало, что в монокристаллах соединения **12** осциллирующий атом водорода SH-группы локализован у атома азота кольца триазола и, следовательно, в кристаллической форме соединения **12** существует в тионной таутомерной форме (рис. 1). Все циклические фрагменты плоские, максимальное отклонение атомов от соответствующих плоскостей не превышает 0.0138 (3) Å в триазольном, 0.0074 (4) Å в бензольном кольце и 0.0076 (4) Å в хинолине. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL [7,8].

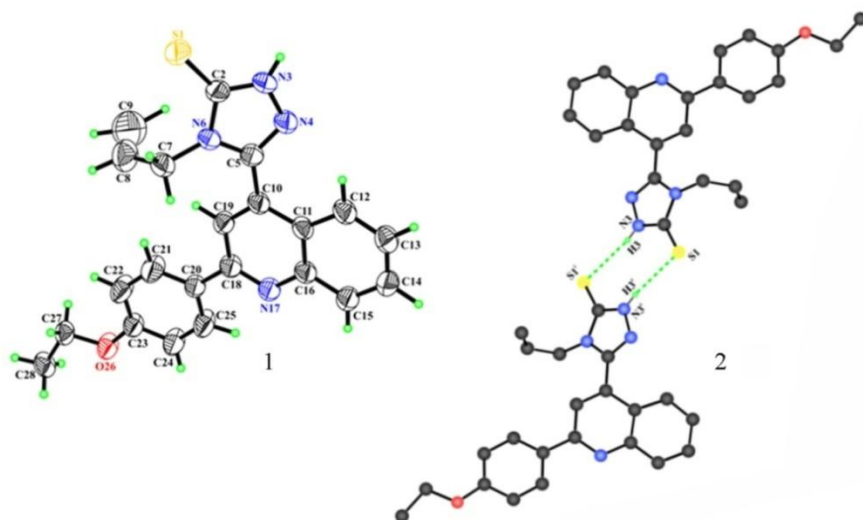


Рис. 1 и 2. Структура молекулы соединения **12** с произвольной нумерацией атомов и димера молекулы **12** (рис. 2). Межмолекулярные водородные связи показаны пунктирами.

Анализ пространственной упаковки молекул в кристаллической решетке показал, что молекулы связываются в димеры с помощью межмолекулярных водородных связей $N3-H3 \cdots S1^i$ и $S1 \cdots H3^i-N3^i$, длина донорно-акцепторной связи $3.284(3) \text{ \AA}$ (рис. 2).

Проведен докинг анализ соединений **22-26**, результаты которого указывают на достаточно высокую аффинность молекул к внеклеточному домену рецептора эпителиального фактора роста EGFR 1IVO (eEGFR) [9] и к каталитическому домену EGFR 3W32 (сEGFR) [10]. Энергии взаимодействия исследуемых соединений с рецептором примерно того же порядка, что и у противоопухолевых препаратов нератиниба, линситиниба и зарнестры. Все три контрольные соединения в молекуле содержат хинолин, являются блокаторами онкогенных рецепторов тирозинкиназы и обладают высокой энергией взаимодействия с рецептором.

Результаты докинг анализа указывают на потенциальную возможность проявления биологической активности у соединений **22-26** в процессах, в частности, с участием онкогенного рецептора EGFR.

Изучена цитотоксичность соединений на двух линиях опухолей, известных своей метастатической агрессивностью: на «тройном отрицательном» (triple negative) раке молочной железы MDA MB468 и на немелкоклеточном раке легких [non-small-cell-lung-cancer (NSCLC)] A549. Культуры MDA MB468 и A549, растущие в среде DMEM и RPMI-1640, соответственно, в количестве 20.000 клеток, переносились в лунки 96-ти луночных планшет для титрования, и после инкубации с серийно разведенными концентрациями соединений в течение 72 ч при 37°C определялась жизнеспособность клеток колориметрическим методом

[11]. Значение 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) соединений определяли путем измерения интенсивности цвета при 570 нм на основе превращения тетразолиевого красителя в синий формазан. Для каждой концентрации тестируемого соединения было выполнено восемь повторов.

Анализ соединений свидетельствует о довольно низкой цитотоксичности к изученным опухолевым линиям. Если пентилоксипроизводное **26** проявляет умеренную токсичность, IC₅₀ на уровне 30.4 мМ и 16.3 мМ в клетках MDA MB468 и A549, соответственно, то этот показатель для этоксипроизводного **23** равен 55.5 мМ и 27.6 мМ в этих же клеточных линиях.

Низкая цитотоксичность новых соединений указывает на активацию защитных механизмов к химической инвазии в клетках [12]. Следовательно, можно предположить, что связывание соединений серии **22-26** с белковыми мишенями вызывает аутофагию, ведущую к последующей деградации и в конечном итоге к гибели раковых клеток.

Обсуждение результатов докинг анализа

Использованные в работе PDB файлы димера внеклеточного домена рецептора эпителиального фактора роста — EGFR (1IVO) [8] и каталитического домена EGFR (3W32) [9] были взяты из RCSB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home>). Файл 1IVO был получен в результате PCA с разрешением 3.30 Å, а 3W32 — в результате PCA с разрешением 1.80 Å.

Анализ контрольных препаратов нератиниба, зарнестры, линситиниба и соединений **22-26** осуществлялся с применением программного пакета ChemBioDraw Ultra 12.0 (<http://software.informer.com/getfree-chembio3d-ultra-12.0>). Минимизация свободных энергий указанных соединений проводилась программой MM2 программного пакета Chem Bio Draw Ultra 12.0. In silico моделирование взаимодействия указанных лигандов соответствующими макромолекулами осуществлялось с использованием программного пакета AutoDock Vina (<http://vina.scripps.edu/index.html>). Профили взаимодействий были 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 **22-26** с доменом eEGFR (1IVO) и субъединицей cEGFR (3W32). Данные представлены в табл. 1, из которой следует, что энергии взаимодействия соединений **22-26** с cEGFR на 1-2 порядка выше, чем энергии взаимодействия с димером внеклеточного домена рецептора

1IVO (eEGFR), и примерно того же порядка с энергиями взаимодействия контрольных препаратов.

Таблица 1

Взаимодействие контрольных препаратов и соединений 22-26 с рецептором eEGFR 1IVO и субъединицей cEGFR 3W32

Ligand	Hum 1IVO-eEGFRd		Human 3W32	
	G ₀ , kcal/mol	K _D , μM	G ₀ , kcal/mol	K _D , μM
Neratinib (HKI-272)	-8.5	0.588	-10.3	0.0282
Zarnestra(R-115777)	-9.4	0.129	-11.1	0.0073
Linsitinib (OSI-906)	-9.3	0.152	-11.1	0.0073
22	-9.0	0.253	-9.8	0.0655
23	-8.9	0.299	-11.5	0.0037
24	-8.8	0.354	-11.6	0.0031
25	-8.5	0.588	-11.5	0.0037
26	-9.3	0.152	-11.3	0.0052

Пространственная форма взаимодействия нератиниба и соединения **26** с димером eEGFR – 1IVO и внутриклеточным каталитическим доменом EGFR – 3W32 представлена на рис. 3.

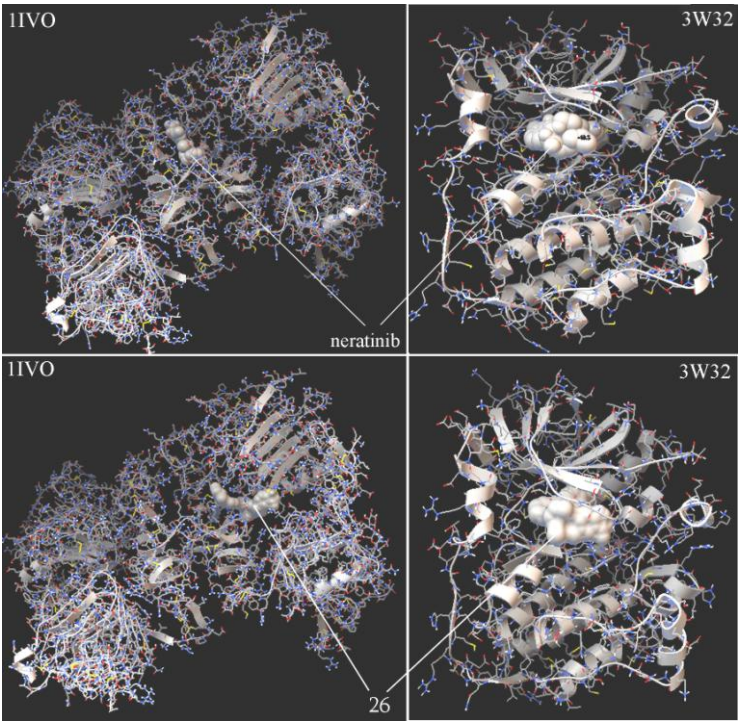


Рис. 3. Пространственная форма взаимодействия нератиниба и соединения **26** с рецепторами 1IVO и 3W32.

Полученные результаты показывают, что если с 3W32 оба соединения взаимодействуют в одном и том же участке рецептора, то с 1IVO участки взаимодействия разные. Следовательно, если на каталитический домен рецептора оба соединения будут иметь похожее ингибирующее действие, то характер взаимодействия с внеклеточным доменом рецептора у соединений отличается. Нератиниб будет способствовать димеризации рецептора и усиливать пролиферативные функции клетки, а соединение **26**, скорее всего, будет иметь обратное действие, которое будет выражаться в усилении его противоопухолевых свойств.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре "Nexus" (USA) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian "Mercury-300 VX" в DMSO-d_6 / CCl_4 , 1:3, внутренний эталон — ТМС. Температура плавления определена на микронагревательном столике "Boetius" в $^{\circ}\text{C}$. ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" для соединений **6-10** в системе хлороформ — метанол, 10:0.5; **11-15** — этилацетат — бензол, 1:3; **22-26** — в бензоле; **30-32** — бензол — этилацетат, 1:1. Проявление — УФ светом.

Рентгеноструктурный анализ

Параметры триклинной элементарной ячейки определены на автодифрактометре "CAD-4" фирмы Enraf-Nonius при комнатной температуре и уточнены по 24 рефлексам с $11.9 < \theta < 13.9$. Структура расшифрована прямыми методами, координаты атомов водорода определены из разностных синтезов Фурье. Учет поглощения проведен по методу псисканов ($T_{\min} = 0.55116$, $T_{\max} = 0.66196$, $\mu_{(\text{MoK}\alpha)} = 0.185 \text{ мм}^{-1}$). Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном — для атомов водорода. Все структурные расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL. Основные данные приведены в табл. 2.

Общая методика синтеза N^4 -аллилтиосемикарбазидов 2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-карбоновых кислот (6-10). Смесь 0.3 г (0.003 моля) аллил-изотиоцианата, 0.003 моля гидразида (1-5) [5] и 20 мл метанола кипятят 3-4 ч и оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают и промывают на фильтре эфиром.

**Основные кристаллографические
характеристики и экспериментальные данные**

Кристаллографические характеристики	
Соединение	2
Брутто-формула	$C_{22}H_{20}N_4OS$
Молекулярный вес	388.48
Сингония	триклинная
Пространственная группа	P-1
a, b, c [Å]	8.0676(16), 8.3517(17), 15.357(3)
α, β, γ [град.]	90.19(3), 95.80(3), 107.72(3)
V [Å ³]	980.0(4)
Z	2
Плотность(выч.) [$г/см^3$]	1.316
$\mu(MoK_{\alpha})$ [mm^{-1}]	0.185
F(000)	408
Размер кристалла [мм]	0.24×0.20×0.12
Экспериментальные данные	
Температура (К)	293
Излучение [Å]	0.71073
$\theta_{min}, \theta_{max}$ [град.]	1.3; 27.0
Область сканирования	$0 \leq h \leq 10; -10 \leq k \leq 10; -19 \leq l \leq 19$
Число измеренных отражений	4602
Число наблюдаемых отражений с [I > 2.0 (I)]	2098
Расчетные данные	
Nref, Npar	4290, 334
R, wR2, S	0.0602, 0.1557, 0.89

N⁴-Аллилтиосемикарбазид 2-(4-метоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (6). Выход 90%, т. пл. 193-194°C (из этанола). R_f 0.52. ИК-спектр, $\nu, см^{-1}$: 3305, 3160 (NH), 1673 (C=O), 1650, 985, 920 (CH=CH₂), 1596, 1503, 840, 753 (CH=CH, ароматика), 1195 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 3.90 (с, 3H, OCH₃), 4.20–4.25 (м, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.11 (дк, 1H, J₁=10.2, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.24 (дк, 1H, J₁=17.1, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.93 (ддт, 1H, J₁=17.1, J₂=10.2, J₃=5.4, CH₂CH=CH₂), 7.03–7.08 (м, 2H, C₆H₄OCH₃), 7.54 (ддд, 1H, J₁=8.3, J₂=6.9, J₃=1.2, C₆H₄), 7.72 (ддд, 1H, J₁=8.3, J₂=6.9, J₃=1.4, C₆H₄), 8.05 (уш.д, 1H, J=8.3, C₆H₄), 8.16 (ш.с, 1H, NHCH₂), 8.26–8.31 (м, 2H, C₆H₄OCH₃), 8.32 (с, 1H, =CH, пур.), 8.38 (уш.д, 1H, J=8.3, C₆H₄), 9.40 (с, 1H, NH), 10.53 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 14.12; S 8.10. C₂₁H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: N 14.28; S 8.17.

N⁴-Аллилтиосемикарбазид 2-(4-этоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (7). Выход 88%, т. пл. 205-206°C (из этанола). R_f 0.55. ИК-спектр, ν ,

cm^{-1} : 3321, 3154 (NH), 1672 (C=O), 1650, 990, 920 (CH=CH₂), 1598, 1503, 839, 755 (CH=CH, ароматика), 1199 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.46 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.14 (к, 2H, J= 7.0, OCH₂), 4.23 (тт, 2H, J₁=5.5, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.11 (дк, 1H, J₁=10.3, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.24 (дк, 1H, J₁=17.3, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.93 (ддт, 1H, J₁= 17.3, J₂= 10.3, J₃=5.5, CH₂CH=CH₂), 7.00–7.06 (м, 2H, C₆H₄OC₂H₅), 7.54 (ддд, 1H, J₁=8.3, J₂=7.0, J₃= 1.2, C₆H₄), 7.72 (ддд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.4, C₆H₄), 8.05 (уш.д, 1H, J=8.3, C₆H₄), 8.16 (уш.т, 1H, J=5.5, NHCH₂), 8.25–8.31 (м, 2H C₆H₄OC₂H₅), 8.32 (с, 1H, =CH, руг.), 8.38 (дд, 1H, J₁=8.4, J₂=1.2, C₆H₄), 9.40 (с, 1H, NH), 10.52 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 13.70; S 8.03. C₂₂H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: N 13.78; S 7.89.

N⁴-Аллилтиосемикарбазид 2-(4-пропоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (8). Выход 87%, т. пл. 187-188°C (из этанола). R_f 0.59. ИК-спектр ν , cm^{-1} : 3405, 3200, 3157 (NH), 1681 (C=O), 1650, 980, 920 (CH=CH₂), 1590, 1519, 830, 771 (CH=CH, ароматика), 1200 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц : 1.10 (т, 3H, J=7.4, CH₂CH₃), 1.79–1.91 (м, 2H, CH₂CH₃), 4.03 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.22 (ддт, 2H, J₁=5.8, J₂=5.2, J₃=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.11 (дк, 1H, J₁= 10.3, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.24 (дк, 1H, J₁=17.0, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.93 (ддт, 1H, J₁= 17.0, J₂=10.3, J₃=5.2, CH₂CH=CH₂), 7.00–7.07 (м, 2H, C₆H₄OC₃H₇), 7.54 (ддд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.9, J₃= 1.2, C₆H₄), 7.71 (ддд, 1H, J₁=8.6, J₂=6.9, J₃=1.2, C₆H₄), 8.05 (дд, 1H, J₁= 8.6, J₂=1.2, C₆H₄), 8.17 (уш.т, 1H, J=5.8, NHCH₂), 8.26–8.30 (м, 2H, C₆H₄OC₃H₇), 8.32 (с, 1H, =CH, руг.), 8.38 (дд, 1H, J₁=8.4, J₂=1.2, C₆H₄), 9.40 (уш.с, 1H, NH), 10.53 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: N 13.21; S 7.53. C₂₃H₂₄N₄O₂S. Вычислено, %: N 13.32; S 7.62

N⁴-Аллилтиосемикарбазид 2-(4-бутоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (9). Выход 81%, т. пл. 173-174°C (из этанола). R_f 0.59. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3378, 3280, 3169 (NH), 1678 (C=O), 1650, 970, 919 (CH=CH₂), 1591, 1506, 831, 760 (CH=CH, ароматика), 1200 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.03 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.49–1.61 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.76–1.86 (м, 2H, CH₂), 4.06 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.23 (тт, 2H, J₁=5.5, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.11 (дк, 1H, J₁=10.3, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.24 (дк, 1H, J₁=17.2, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.93 (ддт, 1H, J₁=17.2, J₂=10.3, J₃=5.5, CH₂CH=CH₂), 6.98–7.05 (м, 2H, C₆H₄OC₄H₉), 7.53 (ддд, 1H, J₁=8.3, J₂=7.0, J₃=1.2, C₆H₄), 7.71 (ддд, 1H, J₁=8.4, J₂= 7.0, J₃=1.4, C₆H₄), 8.05, (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.15 (уш.т, 1H, J=5.5, NHCH₂), 8.25– 8.30 (м, 2H, C₆H₄OC₄H₉), 8.32 (с, 1H, =CH, руг.), 8.37 (уш.д, 1H, J=8.3, C₆H₄), 9.40 (с, 1H, NH), 10.52 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 12.62; S 7.25. C₂₄H₂₆N₄O₂S. Вычислено, %: N 12.89; S 7.38.

N⁴-Аллилтиосемикарбазид 2-(4-пентилоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (10). Выход 84%, т. пл. 177-178°C (из этанола). R_f 0.63. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3360, 3250, 3152 (NH), 1651(C=O), 1650, 975, 918 (CH=CH₂), 1593, 1506, 841, 754 (CH=CH, ароматика), 1200 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.,

$\Gamma\upsilon$: 0.98 (т, 3H, $J=7.1$, CH_3), 1.37–1.56 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.77–1.88 (м, 2H, OCH_2CH_2), 4.05 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 4.23 (тт, 2H, $J_1=5.5$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.11 (дк, 1H, $J_1=10.3$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.24 (дк, 1H, $J_1=17.3$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.94 (адт, 1H, $J_1=17.3$, $J_2=10.3$, $J_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.98–7.05 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 7.53 (ааа, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.9$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.71 (ааа, 1H, $J_1=8.5$, $J_2=6.9$, $J_3=1.4$, C_6H_4), 8.05 (уш.д, 1H, $J=8.5$, C_6H_4), 8.15 (уш.т, 1H, $J=5.5$, NHCH_2), 8.25–8.30 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 8.32 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.), 8.38 (уш.д, 1H, $J=8.4$, C_6H_4), 9.40 (с, 1H, NH), 10.52 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 12.33; S 7.04. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 12.49; S 7.15

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

4-Аллил-3-[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (11). Выход 83%, т. пл. 171–172°C. R_f 0.61. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3094 (NH), 1602, 995, 910 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1580, 1497, 830, 760 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1211 ($\text{C}=\text{S}$), 1266, 1030 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 3.89 (с, 3H, OCH_3), 4.60 (дт, 2H, $J_1=5.4$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.80 (дк, 1H, $J_1=17.0$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00 (дк, 1H, $J_1=10.2$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.76 (адт, 1H, $J_1=17.0$, $J_2=10.2$, $J_3=5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.99–7.05 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.50–7.57 (м, 1H, C_6H_4), 7.73–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 8.12 (д, 1H, $J=8.7$, C_6H_4), 8.20 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.), 8.21–8.27 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 14.12 (ш, 1H, NH). Найдено, %: N 15.07; S 8.44. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 14.96; S 8.56.

4-Аллил-3-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (12). Выход 79%, т. пл. 180–181°C. R_f 0.66. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3081 (NH), 1604, 990, 920 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1582, 1505, 840, 765 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1271, 1035 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1206 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 1.45 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3), 4.13 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2), 4.60 (дт, 2H, $J_1=5.6$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.80 (дк, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00 (дк, 1H, $J_1=10.3$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.75 (адт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=5.6$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.97–7.03 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$), 7.50–7.56 (м, 1H, C_6H_4), 7.73–7.83 (м, 2H, C_6H_4), 8.11 (аа, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=0.9$, C_6H_4), 8.19 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.), 8.21–8.25 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$), 14.36 (ш, 1H, NH). Найдено, %: N 14.21; S 7.98. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 14.42; S 8.25.

4-Аллил-3-[2-(4-пропоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (13). Выход 76%, т. пл. 165–166°C. R_f 0.70. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3067 (NH), 1604, 995, 925 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1580, 1507, 835, 770 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1263, 1070 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1205 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\upsilon$: 1.08 (т, 3H, $J=7.4$, CH_3), 1.78–1.90 (м, 2H, CH_2CH_3), 4.02 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 4.60 (уш.д, 2H, $J=5.5$, CH_2CHCH_2), 4.80 (уш.д, 1H, $J=17.2$,

$\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.00 (уш.д, 1H, $J=10.3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.76 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 6.97–7.03 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 7.53 (ддд, 1H, $J_1=8.3$, $J_2=7.0$, $J_3=1.1$, C_6H_4), 7.73–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 8.12 (уш.д, 1H, $J=8.3$, C_6H_4), 8.19 (с, 1H, =CH, руг.), 8.20–8.25 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 14.14 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 14.11; S 7.69. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 13.92; S 7.97.

4-Аллил-3-[2-(4-бутоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (14). Выход 83%, т. пл. 185–186°C. R_f 0.74. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3084 (NH), 1605, 995, 925 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1582, 1506, 855, 770 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1252, 1040 (C–O–C), 1208 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.02 (т, 3H, $J=7.3$, CH_3), 1.47–1.60 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.74–1.85 (м, 2H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 4.05 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 4.59 (уш.д, 2H, $J=5.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$), 4.80 (уш.д, 1H, $J=17.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.00 (уш.д, 1H, $J=10.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.76 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.4$, $J_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.96–7.03 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 7.53 (уш.т, 1H, $J=7.5$, C_6H_4), 7.72–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 8.11 (уш.д, 1H, $J=8.3$, C_6H_4), 8.16–8.22 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 8.23 (с, 1H, =CH, руг.), 14.13 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 13.60; S 7.55. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 13.45; S 7.70.

4-Аллил-3-[2-(4-пентилоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (15). Выход 85%, т. пл. 159–160°C. R_f 0.78. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3084 (NH), 1605, 990, 930 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1580, 1507, 835, 768 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1258, 1025 (C–O–C) 1207 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.97 (т, 3H, $J=7.1$, CH_3), 1.36–1.55 (м, 4H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.77–1.87 (м, 2H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 4.04 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 4.60 (дт, 2H, $J_1=5.5$, $J_2=1.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$), 4.80 (дк, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.00 (дк, 1H, $J_1=10.3$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.76 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.96–7.02 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 7.53 (ддд, 1H, $J_1=8.3$, $J_2=7.0$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.75 (дд, 1H, $J_1=8.3$, $J_2=1.4$, C_6H_4), 7.78 (м, 1H, C_6H_4), 8.12 (дд, 1H, $J_1=8.3$, $J_2=1.2$, C_6H_4), 8.19 (с, 1H, =CH, руг.), 8.20–8.26 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 14.13 (с, 1H, NH). Найдено, %: N 13.21; S 7.60. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 13.01; S 7.45.

Общая методика синтеза калиевых солей 4-{4-аллил-3-[2-(4'-алксифенил)хинолин-4-ил]-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-илметил}-2-нитрофенолятов (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 раствора добавляют 0.37 г (0.002 моля) 4-гидрокси-3-нитробензилхлорида (**16**), растворенного в 5 мл абсолютного этанола, и оставляют на ночь. Кипятят 4 ч, большую часть этанола отгоняют и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре абсолютным эфиром и перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

Калий 4-{4-аллил-3-[2-(4'-метоксифенил)хинолин-4-ил]-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-илметил}-2-нитрофенолят (17). Выход 79%, т.пл.

244-245°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1619 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1601, 1502, 832, 775 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1538, 1330 (NO_2), 1236, 1030 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1216 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.88 (с, 3H, OCH_3), 4.65 (дт, 2H, $J_1=5.5$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.80 (дк, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00 (дк, 1H, $J_1=10.3$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.33 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.76 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 6.61 (д, 1H, $J=8.9$, C_6H_3), 6.98–7.04 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.33 (дд, 1H, $J_1=8.9$, $J_2=2.5$, C_6H_3), 7.54 (ддд, 1H, $J_1=8.3$, $J_2=7.0$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.74–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 7.95 (д, 1H, $J=2.5$, C_6H_3), 8.11 (уш.д., 1H, $J=8.3$, C_6H_4), 8.22–8.27 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 8.28 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.). Найдено, %: N 12.39; S 5.74. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{KN}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 12.42; S 5.69.

Калий 4-{4-аллил-3-[2-(4'-этоксифенил)хинолин-4-ил]-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-илметил}-2-нитрофенолят (18). Выход 75%, т.пл. 205-207°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1621 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1604, 1511, 837, 770 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1540, 1330 (NO_2), 1249, 1044 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1220 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.44 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3), 4.13 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2), 4.66 (уш.д., 2H, $J=5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.79 (уш.д., 1H, $J=17.3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.99 (уш.д., 1H, $J=10.3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.75 (ддт, 1H, $J_1=17.3$, $J_2=10.3$, $J_3=5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.42 (д, 1H, $J=9.0$, C_6H_3), 6.97–7.02 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$), 7.19 (дд, 1H, $J_1=9.0$, $J_2=2.5$, C_6H_3), 7.51–7.58 (м, 1H, C_6H_4), 7.74–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 7.89 (д, 1H, $J=2.5$, C_6H_3), 8.10 (уш.д., 1H, $J=8.3$, C_6H_4), 8.21–8.26 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$), 8.30 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.). Найдено, %: N 11.92; S 5.60. $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{KN}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 12.12; S 5.55.

Калий 4-{4-аллил-3-[2-(4'-пропоксифенил)хинолин-4-ил]-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-илметил}-2-нитрофенолят (19). Выход 71%, т.пл. 202-203°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1617 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1603, 1510, 832, 770 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1550, 1331 (NO_2), 1241, 1045 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1221 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.08 (т, 3H, $J=7.4$, CH_3), 1.77–1.90 (м, 2H, CH_2CH_3), 4.01 (т, 2H, $J=6.5$, OCH_2), 4.66 (дт, 2H, $J_1=5.4$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.81 (дк, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00 (дк, 1H, $J_1=10.4$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.76 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.4$, $J_3=5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.42 (д, 1H, $J=2.6$, C_6H_3), 6.96–7.02 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 7.20 (дд, 1H, $J_1=9.0$, $J_2=2.6$, C_6H_3), 7.54 (ддд, 1H, $J_1=9.0$, $J_2=7.5$, $J_3=1.0$, C_6H_4), 7.73–7.77 (м, 1H, C_6H_4), 7.80 (дд, 1H, $J=8.4$, C_6H_4), 7.91 (д, 1H, $J=2.6$, C_6H_3), 8.10 (д, 1H, $J=8.4$, C_6H_4), 8.21–8.26 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 8.28 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.). Найдено, %: N 11.70; S 5.38. $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{KN}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 11.84; S 5.42.

Калий 4-{4-аллил-3-[2-(4'-бутоксифенил)хинолин-4-ил]-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-илметил}-2-нитрофенолят (20). Выход 73%, т.пл. 214-216°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1616 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1603, 1502, 830, 773 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1537, 1330 (NO_2), 1243, 1034 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1221 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.02 (т, 3H, $J=7.3$, CH_3), 1.47–1.60 (м, 2H, CH_2CH_3),

1.75–1.85 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 4.05 (т, 2H, $J = 6.4$, OCH_2), 4.65 (уш.д., 2H, $J = 5.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$), 4.80 (уш.д., 1H, $J = 17.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.00 (уш.д., 1H, $J = 10.3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.27 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.76 (ддт, 1H, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 6.43 (д, 1H, $J = 8.9$, C_6H_3), 6.96–7.01 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 7.20 (дд, 1H, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.5$, C_6H_3), 7.54 (ддд, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 7.00$, $J_3 = 1.1$, C_6H_4), 7.73–7.83 (м, 2H, C_6H_4), 7.90 (д, 1H, $J = 2.5$, C_6H_3), 8.10 (уш.д., 1H, $J = 8.4$, C_6H_4), 8.21–8.26 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 8.28 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.). Найдено, %: N 11.49; S 5.46. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{KN}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 11.56; S 5.29.

Калий 4-[4-аллил-3-[2-(4'-пентилоксифенил)хинолин-4-ил]-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-илметил]-2-нитрофенолят (21). Выход 70%, т.пл. 206–208°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1619 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1604, 1501, 829, 773 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1538, 1329 (NO_2), 1241, 1027 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1221 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.97 (т, 3H, $J = 7.1$, CH_3), 1.36–1.54 (м, 4H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.76–1.86 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 4.04 (т, 2H, $J = 6.4$, OCH_2), 4.65 (уш.д., 2H, $J = 5.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$), 4.80 (дк, 1H, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.00 (дк, 1H, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.30 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.76 (ддт, 1H, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 6.53 (д, 1H, $J = 8.9$, C_6H_3), 6.96–7.01 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 7.27 (дд, 1H, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.5$, C_6H_3), 7.54 (ддд, 1H, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 7.0$, $J_3 = 1.1$, C_6H_4), 7.73–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 7.92 (д, 1H, $J = 2.5$, C_6H_3), 8.10 (уш.д., 1H, $J = 8.3$, C_6H_4), 8.21–8.26 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 8.27 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.). Найдено, %: N 11.48; S 5.02. $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{KN}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 11.30; S 5.17.

Общая методика синтеза 4-аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов (22–26). Растворяют калиевую соль **17–21** в диметилсульфоксиде, подкисляют уксусной кислотой до кислой реакции (при этом раствор обесцвечивается). Затем добавляют воду, осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из этанола.

4-Аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-метоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (22). Выход 90%, т. пл. 169–171°C. R_f 0.51. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3257 (ОН), 1631, 984, 921 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1604, 1576, 1500, 830, 754 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1600 ($\text{C}=\text{N}$, в триазоле), 1358, 1338 (NO_2), 1252, 1028 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1236 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.89 (с, 3H, OCH_3), 4.65 (уш.д., 2H, $J = 5.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$), 4.83 (уш.д., 1H, $J = 17.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.02 (уш.д., 1H, $J = 10.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.51 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.77 (ддт, 1H, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 10.4$, $J_3 = 5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 7.00–7.05 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.16 (д, 1H, $J = 8.6$, C_6H_3), 7.56 (ддд, 1H, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 7.1$, $J_3 = 1.1$, C_6H_4), 7.72 (дд, 1H, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 2.2$, C_6H_3), 7.76–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 8.12 (д, 1H, $J = 2.2$, C_6H_3), 8.19 (дд, 1H, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 1.1$, C_6H_4), 8.22–8.27 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 8.26 (с, 1H, $=\text{CH}$ руг.), 10.73 (ш.с, 1H, ОН). Найдено, %: N 13.37; S 5.98. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 13.32; S 6.10.

4-Аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (23). Выход 89%, т. пл. 175-176°C. R_f 0.53. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3233 (ОН), 1632, 990, 928 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1615 ($\text{C}=\text{N}$, в триазоле), 1603, 1585, 1499, 840, 764 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1542, 1345 (NO_2), 1246, 1043 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1235 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.45 (т, 3H, $\text{J}=7.0$, CH_3), 4.12 (к, 2H, $\text{J}=7.0$, OCH_2), 4.64 (уш.д, 2H, $\text{J}=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.81 (уш.д, 1H, $\text{J}=17.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.02 (уш.д, 1H, $\text{J}=10.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.50 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.76 (ддт, 1H, $\text{J}_1=17.2$, $\text{J}_2=10.4$, $\text{J}_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.96–7.02 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$), 7.15 (д, 1H, $\text{J}=8.6$, C_6H_3), 7.53 (ddd, 1H, $\text{J}_1=8.3$, $\text{J}_2=7.0$, $\text{J}_3=1.2$, C_6H_4), 7.72 (дд, 1H, $\text{J}_1=8.6$, $\text{J}_2=2.2$, C_6H_3), 7.74–7.80 (м, 2H, C_6H_4), 8.09–8.13 (м, 1H, C_6H_3), 8.18–8.23 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$), 8.19 (дд, 1H, $\text{J}_1=8.6$, $\text{J}_2=1.1$, C_6H_4), 8.24 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.), 10.73 (с, 1H, ОН). Найдено, %: N 13.18; S 5.98. $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 12.98; S 5.94.

4-Аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-пропоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (24). Выход 91%, т. пл. 140-141°C. R_f 0.50. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3269 (ОН), 1629, 985, 926 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1603, 1585, 1500, 833, 766 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1600 ($\text{C}=\text{N}$, в триазоле), 1537, 1320 (NO_2), 1250, 1047 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1238 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.08 (т, 3H, $\text{J}=7.4$, CH_3), 1.78–1.90 (м, 2H, CH_2), 4.01 (т, 2H, $\text{J}=6.4$, OCH_2), 4.64 (уш.д, 2H, $\text{J}=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.82 (уш.д, 1H, $\text{J}=17.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.02 (уш.д, 1H, $\text{J}=10.3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.51 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.77 (ддт, 1H, $\text{J}_1=17.2$, $\text{J}_2=10.3$, $\text{J}_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.96–7.02 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 7.15 (д, 1H, $\text{J}=8.5$, C_6H_3), 7.53 (ddd, 1H, $\text{J}_1=8.3$, $\text{J}_2=7.0$, $\text{J}_3=1.1$, C_6H_4), 7.72 (дд, 1H, $\text{J}_1=8.5$, $\text{J}_2=2.2$, C_6H_3), 7.74–7.81 (м, 2H, C_6H_4), 8.09–8.14 (м, 2H, C_6H_3 и C_6H_4), 8.18–8.24 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 8.22 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.), 10.67 (с, 1H, ОН). Найдено, %: N 12.58; S 5.93. $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 12.65; S 5.79.

4-Аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-бутоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (25). Выход 88%, т. пл. 126-127°C. R_f 0.52. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3218 (ОН), 1635, 985, 926 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1616 ($\text{C}=\text{N}$, в триазоле), 1601, 1581, 1501, 835, 772 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1544, 1339 (NO_2), 1249, 1036 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1238 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.02 (т, 3H, $\text{J}=7.3$, CH_3), 1.48–1.60 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.75–1.85 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.05 (т, 2H, $\text{J}=6.4$, OCH_2), 4.64 (уш.д, 2H, $\text{J}=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.82 (уш.д, 1H, $\text{J}=17.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.02 (уш.д, 1H, $\text{J}=10.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.51 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.77 (ддт, 1H, $\text{J}_1=17.2$, $\text{J}_2=10.4$, $\text{J}_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.96–7.02 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 7.16 (д, 1H, $\text{J}=8.6$, C_6H_3), 7.54 (ddd, 1H, $\text{J}_1=8.3$, $\text{J}_2=6.5$, $\text{J}_3=1.2$, C_6H_4), 7.70–7.80 (м, 3H, C_6H_4 и C_6H_3), 8.09–8.24 (м, 4H, Ar-H), 8.23 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.), 10.69 (с, 1H, ОН). Найдено, %: N 12.50; S 5.90. $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 12.34; S 5.65.

4-Аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-пентилоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (26). Выход 90%, т. пл. 103-104°C. R_f 0.48. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3305 (ОН), 1630, 990, 920 (CH=CH₂), 1600, 1579, 1502, 833, 770 (CH=CH, ароматика), 1600 (C=N, в триазоле), 1535, 1333 (NO₂), 1252, 1053 (C-O-C), 1235 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.97 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 1.36–1.54 (м, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.76–1.86 (м, 2H, CH₂CH₂O), 4.04 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.64 (уш.т, 2H, J=5.5, CH₂CH=CH₂), 4.82 (уш.д, 1H, J=17.2, CH₂CH=CH₂), 5.02 (уш.д, 1H, J=10.4, CH₂CH=CH₂), 5.51 (с, 2H, NCH₂Ar), 5.77 (ддт, 1H, J₁=17.2, J₂=10.4, J₃=5.5, CH₂CH=CH₂), 6.96–7.01 (м, 2H, C₆H₄OC₅H₁₁), 7.16 (д, 1H, J=8.5, C₆H₃), 7.54 (ддд, 1H, J₁=8.2, J₂=7.0, J₃=1.0, C₆H₄), 7.70–7.80 (м, 3H, C₆H₃ и C₆H₄), 8.10–8.23 (м, 4H, H-Ar), 8.22 (с, 1H, =CH, руг.), 10.68 (с, 1H, OH). Найдено, %: N 12.18; S 5.67. C₃₂H₃₁N₅O₄S. Вычислено, %: N 12.04; S 5.51.

Общая методика синтеза замещенных 4-аллил-3-бензилтио-5-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазолов (30-32). Растворяют 0.11 г (0.002 моля) гидроксида калия в 10 мл этанола, при нагревании растворяют 0.002 моля меркаптотриазола **11** и **12** (R¹=CH₃, C₂H₅) и после охлаждения раствора добавляют 0.002 моля соответствующего бензилхлорида **27-29**, растворенного 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 (**30**), метанола (**31,32**).

4-Аллил-3-бензилтио-5-[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазол (30). Выход 69%, т. пл. 149-150°C. R_f 0.59. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640, 999, 933 (CH=CH₂), 1604, 1485, 837, 776 (CH=CH, ароматика), 1251, 1031 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 3.89 (с, 3H, OCH₃), 4.33 (дт, 2H, J₁=5.0, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 4.50 (с, 2H, SCH₂), 4.76 (дтд, 1H, J₁=17.1, J₂=1.5, J₃=0.7, CH₂CH=CH₂), 5.06 (дтд, 1H, J₁=10.5, J₂=1.5, J₃=0.7, CH₂CH=CH₂), 5.65 (ддт, 1H, J₁=17.1, J₂=10.5, J₃=5.0, CH₂CH=CH₂), 6.99–7.04 (м, 2H, C₆H₄OCH₃), 7.24–7.43 (м, 5H, Ar), 7.52 (ддд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.2, C₆H₄), 7.72–7.78 (м, 2H, Ar), 8.03 (с, 1H, =CH, руг), 8.10–8.13 (м, 1H, C₆H₄), 8.19–8.24 (м, 2H, C₆H₄OCH₃). ¹³C: 37.6 (SCH₂), 46.1 (NCH₂), 54.6 (OCH₃), 113.6, 117.4, 118.7, 124.2, 124.8, 126.1, 127.0, 128.0, 128.3, 128.6, 129.3, 129.4, 130.3, 131.3, 133.1, 136.5, 148.0, 150.3, 151.6, 154.9, 160.6. Найдено, %: N 12.93; S 6.81. C₂₈H₂₄N₄OS. Вычислено, %: N 12.06; S 6.90.

4-Аллил-3-(4'-метокси-3'-нитробензилтио)-5-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазол (31). Выход 72%, т. пл. 145-146°C. R_f 0.51. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1627, 990, 936 (CH=CH₂), 1603, 1491, 848, 764 (CH=CH, ароматика), 1280, 1043 (C-O-C), 1536, 1351 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.45 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 3.96 (с, 3H, OCH₃), 4.18 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.43 (дт, 2H, J₁=4.9, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 4.55 (с, 2H, SCH₂), 4.78 (уш.д,

1H, J=17.0, CH₂CH=CH₂), 5.08 (уш.д, 1H, J= 10.5, CH₂CH=CH₂), 5.69 (ΔΔТ, 1H, J₁=17.0, J₂=10.5, J₃=4.9, CH₂CH=CH₂), 6.96–7.01 (м, 2H, C₆H₄OC₂H₅), 7.25 (Δ, 1H, J=8.7, C₆H₃), 7.52 (ΔΔΔ, 1H, J₁=8.2, J₂=6.7, J₃=1.2, C₆H₄), 7.71–7.78 (м, 3H, Ar), 7.93 (Δ, 1H, J=2.3, C₆H₃), 8.04 (с, 1H, =CH, руг.), 8.11 (ΔΔ, 1H, J₁=8.9, J₂=1.2, C₆H₄), 8.18–8.23 (м, 2H, C₆H₄OC₂H₅). ¹³C: 14.3 (CH₃), 35.5 (SCH₂), 46.2 (NCH₂), 56.1 (OCH₃), 62.7 (OCH₂), 113.5, 114.0, 117.4, 118.7, 124.2, 124.8, 125.1, 126.2, 128.3, 129.3, 129.4, 130.1, 131.2, 132.9, 134.6, 148.0, 150.1, 151.3, 151.8, 155.0, 159.9. Найдено, %: N 12.58; S 5.66. C₃₀H₂₇N₅O₄S. Вычислено, %: N 12.65; S 5.79.

4-Аллил-3-(3'-бром-4'-метоксибензилтио)-5-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4Н-1,2,4-триазол (32). Выход 73%, т. пл. 109-110°C. R_f 0.55. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1640, 990, 925 (CH=CH₂), 1600, 1492, 840, 760 (CH=CH, ароматика), 1253, 1042 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.45 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 4.13 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.38 (ΔТ, 2H, J₁=5.0, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 4.45 (с, 2H, SCH₂), 4.77 (ΔТА, 1H, J₁=17.1, J₂=1.5, J₃=0.7, CH₂CH=CH₂), 5.07 (ΔТА, 1H, J₁=10.5, J₂=1.5, J₃=0.7, CH₂CH=CH₂), 5.66 (ΔΔТ, 1H, J₁=17.1, J₂= 10.5, J₃=5.0, CH₂CH=CH₂), 6.96 (Δ, 1H, J=8.4, C₆H₃), 6.96–7.01 (м, 2H, C₆H₄OC₂H₅), 7.37 (ΔΔ, 1H, J₁=8.4, J₂=2.2, C₆H₃), 7.52 (ΔΔΔ, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.2, C₆H₄), 7.59 (Δ, 1H, J=2.2, C₆H₃), 7.74 (Δ, 1H, J=7.8, C₆H₄), 7.73–7.78 (м, 1H, C₆H₄), 8.03 (с, 1H, =CH, руг.), 8.09–8.13 (м, 1H, C₆H₄), 8.18–8.23 (м, 2H, C₆H₄OC₂H₅). ¹³C: 14.3 (CH₃), 36.3 (SCH₂), 46.1 (NCH₂), 55.6 (OCH₃), 62.7 (OCH₂), 110.7, 111.6, 114.0, 117.4, 118.7, 124.3, 124.3, 124.8, 126.2, 128.3, 129.1, 129.3, 129.4, 130.1, 131.3, 133.0, 133.1, 148.0, 150.2, 151.6, 154.8, 155.0, 159.9. Найдено, %: N 9.45; S 5.34. C₃₀H₂₇BrN₄O₂S. Вычислено, %: N 9.54; S 5.46.

4-ԱԼԻԼ-3-[2-(4-ԱԼԿՕԲՍԻՖԵՆԻԼ)]ԽԻՆՈԼԻՆ-4-ԻԼ]-4,5-ԴԻՀԻԴՐՈ-1H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-5-ԹԻՈՆՆԵՐԻ ԸՆՏՐՈՂԿԱՆ N-, S-ԱԼԿԻԼՈՒՄԸ ՏԵՂԱԿԱԿԱՎԱԾ ԲԵՆԶԻԼՔԼՈՐԻՆՆԵՐՈՎ: ՄԻՆԹԵԶ, ԴՈԿԵՆԳ ԱՆԱԼԻԶ ԵՎ ԲԶՋԱԹՈՒՆԱՅԻՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ա. Ա. ՆԱՄԲԱՐԶՈՒՄՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ,
Ռ. Ա. ԹԱՄԱԶՅԱՆ, Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Գ. Շ.ՆՈՎՆԱՆՆԻՍՅԱՆ,
Ռ. ԱԼՎԵՍ ԴԵ ՍՈՒՍԱ և Վ. Ա. ՍԱՔԱՆՅԱՆ

Ցույց է տրված, որ 4-ալիլ-3-[2-(4-ալկոբսիֆենիլ)]խինոլին-4-իլ]-4,5-դիհիդրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-5-թիոնները փոխազդում են 4-հիդրօբսի-3-նիտրոբենզիլքլորիդի կալիումի հիդրօբսիդի ներկայությամբ թիոն-տաուտոմերային ձևով, իսկ այլ բենզիլքլորիդները՝ թիոլային ձևով, առաջացնելով 1,2,4-տրիազոլի N- կամ S-տեղակալված ածանցյալներ: Ռենտգենյան դիֆրակցիոն վերլուծությունը ցույց է տվել, որ բյուրեղային վիճակում 3-մերգկապտո-1,2,4-տրիազոլները գոյություն ունեն թիոնային տաուտոմերիկ ձևով: Դոկինգ անալիզի վերլուծությունը օգտագործել է AutoDock Vina ծրագրային փաթեթը: Ուսումնասիրվել է 5-(4-ալիլ-1-(4-հիդրօբսի-3-նիտրոբենզիլ)-3-[2-(4-էթօբսի(պենտիլօբսի)ֆենիլ)]խինոլին-4-իլ]-4,5-դիհիդրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-5-թիոնների հակաուռուցքային ակտիվությունը կրծքագեղձի քաղցկեղի MDA MB468 և A549,

NSCLC թոքերի ոչմանրաբջջային քաղցկեղի վրա: Օգտագործվող շտամների վրա միացությունները ցույց են տվել չափավոր ցիտոտոքսիկ ակտիվություն: Էթօքսիածանցյալի համար MDA MB468 և A549 դժերի բջիջների համար 50% արգելակող կոնցենտրացիան (IC50) կազմել է համապատասխանաբար 55.5 և 27.6 միկրոմոլ/լ, իսկ պենտիլօքսիածանցյալի դեպքում՝ 30.4 և 16.3 միկրոմոլ/լ:

SELECTIVE N-, S-ALKYLATION OF 4-ALLYL-3-[2-(4-ALKOXYPHENYL)-QUINOLIN-4-YL]-4,5-DIHYDRO-1H-1,2,4-TRIAZOLE-5-THIONES WITH SUBSTITUTED BENZYLCHLORIDES. SYNTHESIS, DOCKING ANALYSIS AND CYTOTOXIC ACTION

**M. A. IRADYAN¹, N. S. IRADYAN¹, A. A. HAMBARDZUMYN², H. A. PANOSYAN¹,
R. A. TAMAZYAN¹, A. G. AYVAZYAN¹, G. Sh. HOVHANNISYAN¹,
R. ALVES DE SOUSA³ and V. A. SAKANYAN⁴**

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

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

²SPC Armbiotehnology SNPO NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

³Université Paris Descartes

UMR 8601, Paris, France

⁴Faculté de Pharmacie, Faculté des Sciences et des Techniques

Université de Nantes

Nantes, France

E-mail: melkon.iradyan@mail.ru

It was shown that 4-allyl-3-[2-(4-alkoxyphenyl)quinolin-4-yl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones reacted with 4-hydroxy-3-nitrobenzylchloride in the presence of potassium hydroxide in the thionic tautomeric form to produce 4-allyl-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-bromobenzylchlorides in the thiol form to produce accordingly S-benzylsubstituted 1,2,4-triazoles. The structure of compounds was proved by ¹H NMR, ¹³C NMR and IR-spectra. X-ray diffraction analysis showed that the initial 3-mercapto-1,2,4-triazoles in the crystalline form existed in the thionic tautomeric form.

Docking analysis was done using software package AutoDock Vina. Results of the docking analysis shows that the energy of interaction of 4-hydroxy-3-nitrobenzyl derivatives 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 and zarnezar.

The antitumor activity of 5-{4-allyl-1-(4-hydroxy-3-nitrobenzyl)-3-[2-(4-ethoxy(pentyloxy)-phenyl)quinolin-4-yl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thions on breast cancer cell lines MDA MB468 and on non-small cell lung cancer cell lines A549 (NSCLC) was studied. The compounds showed moderate cytotoxic activity on the strains used: the IC50 (inhibitory concentration) for the ethoxy derivative on MDA MB468 and A549 strains were 55.5 and 27.6 μM, and for the pentyloxy derivative – 30.4 and 16.3 μM, respectively.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Амбарцумян А.А., Паносян Г.А., Оганесян Г.Ш., Буниатян Ж.М.* // Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 181.
- [2] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Буниатян Ж.М., Тамазян Р.Ф., Айвазян А.Г., Паносян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №1, с. 83.
- [3] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Буниатян Ж.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Григорян Р.Т.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №2, с. 293.
- [4] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Григорян Р.Т., Паносян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №4, с. 636.
- [5] *Аветян С.А., Азарян А.С., Ароян А.А.* // Арм. хим. ж., 1973, т. 26, №9, с. 763.
- [6] *Cretu J.D., Barbuceanu S.F., G.Saramet G., Draghici C.* // J. Serb. Chem. Soc., 2010, v.75, № 11, p. 1463.
- [7] *North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S.* // Acta Cryst., 1968, A24, p. 351.
- [8] *Sheldrick G.M.* // Acta Cryst., 2015, A71, p. 3.
- [9] *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.
- [10] *Kawakita Y., Seto M., Ohashi T., Tamura T., Yusa T., Miki H., Iwata H., Kamiguchi H., Tanaka T., Sogabe S., Ohta Y., Ishikawa T.* // Bioorg. Med. Chem., 2013, v. 21, p. 2250.
- [11] *Vindelov L.L.* // Virchows Arch. B Cell Pathol., 1977, v. 24, p. 227.
- [12] *Burslem G.M., Crews C.M.* // Chem. Rev., 2017, v. 117, p. 11269.