

ANTIMONOAMINE OXIDASE PROPERTIES OF SUBSTITUTED 5-ARYLOXYMETHYL-1,2,4-TRIAZOLES

ANAHIT GRIGORYAN

The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
researcher,
anna.js@mail.ru

SIRANUSH DILANYAN

The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
researcher, candidate of chemical science
Nana_dilanyan@mail.ru

ARTUR HARUTYUNYAN

The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
head of lab.,
Doctor of Chemical Sciences
harutyunyan.arthur@yahoo.com

RUZANNA PARONIKYZN

The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
Doctor of Biological Sciences
leading researcher,
paronikyan.ruzanna@mail.ru

DOI: 10.54503/2579-2903-2023.2-172

Abstract

Studies on the synthesis of new functionalized derivatives of the five-membered heterocycle 1,2,4-triazole are still relevant due to the effectiveness of drugs based on them that have entered medical practice. Antifungal drugs such as fluconazole and itraconazole are of particular interest among them. , voriconazole, antiviral - ribavirin, antitumor - anastrozole, letrozol, vorozol, etc. Many polysubstituted 1,2,4-triazoles exhibit pronounced antibacterial activity, combining various pharmacologically active groups in the structure. It has been established that the introduction of halogen-containing aryl- and aryloxymethyl substituents into various positions of the heterocycle ring significantly increases the activity shown or expands the spectrum of the biological action of the compounds [1]. At the same time, hydrophobic aromatic groups reduce the solubility of the drug in an aqueous medium and thus limit their applicability in clinical therapy. From this point of view, it is preferable to functionalize with hydrophilic substituents, including hydroxyl, carboxyl, amine, and amide groups, which contribute to the water solubility of the target compounds.

Previously, we also reported on the antitumor and antibacterial properties of 1,2,4-triazole derivatives containing similar structural fragments. In some of them, for the first time, we have revealed an inhibitory effect on the level of tumor DNA methylation, and DNA methylation inhibitors are effectively used to treat certain forms of cancer. Taking into account the published data and based on our works, which testify to the prospects of

research in this area, in this work we undertook the synthesis of new polyfunctional 1,2,4-triazoles.

The effect of triazoles substituted with polar and hydrophobic groups on the activity of monoamine oxidase (MAO) of bovine brain *in vitro* research was studied. Serotonin (5-OT) creatinine sulfate was used as a substrate. MAO activity was determined in 50% brain homogenate. It has been established that individual substituted triazoles exhibit moderate anti-MAO-ase properties, which are some what more pronounced in a series of derivatives with carboxyl and nitrile groups. At the same time, there are no distinct relationships between the structure of the compounds, their antimonamine oxidase activity, and the values of physicochemical descriptors.

Keywords and phrases: Substituted triazole, antimonamine oxidase activity, physicochemical descriptors.

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 5-ԱՐԻԼՈՔՍԻՄԵԹԻԼ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼՆԵՐԻ ԱԿԱՄՈՆՈԱՄԻՆՕՔՍԻԴԱԶԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

ԱՆԱՀԻՏ ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

ՀՀ ԳԱԱ օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական
կենտրոնի գիտաշխատող
anna.js@mail.ru

ՍԻՐԱՆՈՒՇ ԴԻԼԱՆՅԱՆ

ՀՀ ԳԱԱ օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական
կենտրոնի
գիտաշխատող,
քիմիական գիտությունների թեկնածու
Nana_dilanyan@mail.ru

ԱՐԹՈՒՐ ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

ՀՀ ԳԱԱ օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական
կենտրոնի լաբորատորիայի վարիչ,
քիմիական գիտությունների դոկտոր
harutyunyan.arthur@yahoo.com

ՌՈՒԶԱՆՆԱ ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

ՀՀ ԳԱԱ օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական
կենտրոնի առաջատար գիտաշխատող,
կենսաբանական գիտությունների դոկտոր,
paronikyan.ruzanna@mail.ru

Համառոտագիր

Հինգանդամանի հետերոցիկլիկ 1,2,4-տրիազոլի նոր ֆունկցիոնալացված ածանցյալների սինթեզի ուսումնասիրությունները դեռևս արդիական են՝ շնորհիվ բժշկական պրակտիկայում մուտք գործած, դրանց վրա հիմնված դեղամիջոցների արդյունավետության: Հակասնկային դեղամիջոցները, ինչպիսիք են ֆլուկոնազոլը և իտրակոնազոլը, վորիկոնազոլը, հակավիրուսային ռիբավիրինը, հակաուռուցքային անաստրոզոլը, լետրոզոլը, վորոզոլը և այլն առանձնահատուկ հետաքրքրություն են ներկայացնում: Շատ պոլիտեղակաված 1,2,4-տրիազոլներ ցուցաբերում են ընդգծված հակաբակտերիալ ակտիվություն՝ կառուցվածքում միավորելով տարբեր դեղաբանական ակտիվ խմբեր: Հաստատվել է, որ հալոգեն պարունակող արիլ- և արիլօքսիմեթիլ տեղակալիչների ներմուծումը հետերոցիկլիկ օղակի տարբեր դիրքերում զգալիորեն մեծացնում է ցուցադրվող ակտիվությունը կամ ընդլայնում է միացությունների կենսաբանական ազդեցության սպեկտրը: Միևնույն ժամանակ, հիդրոֆոր արոմատիկ խմբերը նվազեցնում են դեղամիջոցների լուծելիությունը ջրային միջավայրում և դրանով իսկ սահմանափակում են դրանց կիրառելիությունը կլինիկական թերապիայի մեջ: Այս տեսանկյունից նախընտրելի է ֆունկցիոնալացնել հիդրոֆիլ փոխարինողներով, այդ թվում՝ հիդրոքսիլ, կարբոքսիլ, ամինային և ամիդային խմբերով, որոնք նպաստում են թիրախային միացությունների ջրում լուծելիությանը:

Նախկինում մենք նաև զեկուցել ենք նմանատիպ կառուցվածքային հատվածներ պարունակող 1,2,4-տրիազոլի ածանցյալների հակաուռուցքային և հակաբակտերիալ հատկությունների մասին: Դրանցից մի քանիսում մենք առաջին անգամ հայտնաբերել ենք արգելակող ազդեցություն ուռուցքի ԴՆԹ-ի մեթիլացման մակարդակի վրա: ԴՆԹ մեթիլացման ինհիբիտորները արդյունավետորեն օգտագործվում են քաղցկեղի որոշ ձևերի բուժման համար: Հաշվի առնելով հրապարակված տվյալները և հիմնվելով մեր աշխատանքների վրա, որոնք վկայում են այս ոլորտում հետազոտությունների հեռանկարային լինելու մասին, այս հոդվածում ձեռնարկել ենք ներկայացնել նոր բազմաֆունկցիոնալ 1,2,4-տրիազոլների սինթեզը:

Ուսումնասիրվել է բևեռային և հիդրոֆոր խմբերով տեղակալված տրիազոլների ազդեցությունը տավարի ուղեղի մոնոամինօքսիդազի (MAO) ակտիվության վրա *in vitro* փորձի պայմաններում: Որպես սուբստրատ՝ օգտագործվել է սերոտոնին (5-OH) կրեատինին սուլֆատը: ՄԱՕ-ի ակտիվությունը որոշվել է ուղեղի 50%-անոց հոմոգենատում: Հաստատվել է, որ առանձին տեղակալված տրիազոլները ցուցաբերում են չափավոր հակա-ՄԱՕ-

ային հատկություններ, որոնք որոշ չափով ավելի արտահայտված են կարբոքսիլային և նիտրիլային խմբերով ածանցյալների շարքում: Միևնույն ժամանակ չկան հստակ փոխհարաբերություններ միացությունների կառուցվածքի, դրանց հակամոնոամինօքսիդազային ակտիվության և ֆիզիկաքիմիական բնութագրիչների արժեքների միջև:

Բանալի բառեր և բառակապակցություններ. տեղակալված տրիազոլներ, հակամոնոամինօքսիդազային ակտիվություն, ֆիզիկաքիմիական բնութագրիչներ:

АНТИМОНОАМИНОКСИДАЗНЫЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АРИЛОКСИМЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

АНАИТ ГРИГОРЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА
научный сотрудник
anna.js@mail.ru

СИРАНУШ ДИЛАНЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА
научный сотрудник
кандидат химических наук,
Nana_dilanyan@mail.ru

АРТУР АРУТЮНЯН

Научно-технический центр органической и фармацевтической химии НАН РА
заведующий лабораторией
доктор химических наук
harutyunyan.arthur@yahoo.com

РУЗАННА ПАРОНИКЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА
доктор биологических наук
ведущий научный сотрудник,
paronikyan.ruzanna@mail.ru

Аннотация

Исследования по синтезу новых функционализированных производных пятичленного гетероцикла 1,2,4-триазола все еще актуальны в связи с эффективностью вошедших в медицинскую практику лекарственных препаратов, созданных на их основе. Среди них особый интерес представляют противогрибковые – флуконазол, итраконазол, вориконазол, противовирусное – рибавирин, противоопухолевые – анастрозол, летрозол, ворозол и др. Выраженную

антибактериальную активность проявляют многие полизамещенные 1,2,4-триазолы, сочетающие в структуре различные фармакологически активные группы. Установлено, что внедрение галогенсодержащих арил- и арилоксиметильных заместителей в различные положения кольца гетероцикла значительно повышает проявленную активность или расширяет спектр биологического действия соединений. В то же время гидрофобные ароматические группы уменьшают растворимость препарата в водной среде и тем самым ограничивают их применимость в клинической терапии [1]. С этой точки зрения предпочтительным является функционализация гидрофильными заместителями, в том числе гидроксильной, карбоксильной, аминной, амидной группами, способствующими водорастворимости целевых соединений.

Ранее нами также сообщалось о противоопухолевых и антибактериальных свойствах производных 1,2,4-триазола, содержащих аналогичные структурные фрагменты. У некоторых из них нами впервые выявлено ингибирующее действие на уровень метилирования опухолевой ДНК, а ингибиторы метилирования ДНК эффективно используются для лечения некоторых форм рака. Учитывая приведенные литературные данные и основываясь на наших работах, свидетельствующих о перспективности изысканий в этой области, в настоящей работе мы предприняли синтез новых полифункциональных 1,2,4-триазолов.

Изучено влияние триазолов, замещенных полярными и гидрофобными группами, на активность моноаминоксидазы (МАО) бычьего мозга в *in vitro* исследованиях. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ) креатинин сульфат. Активность МАО определяли в 50%-ном гомогенате мозга. Установлено, что отдельные замещенные триазолы обнаруживают умеренные анти-МАО-азные свойства, несколько более выраженные в ряду производных с карбоксильной и нитрильной группами. Вместе с тем отчетливые взаимосвязи между строением соединений, их антимоноаминоксидазной активностью и величинами физико-химических дескрипторов не прослеживаются.

Ключевые слова и словосочетания: замещенные триазолы, антимоноаминоксидазная активность, физико-химические дескрипторы.

Introduction

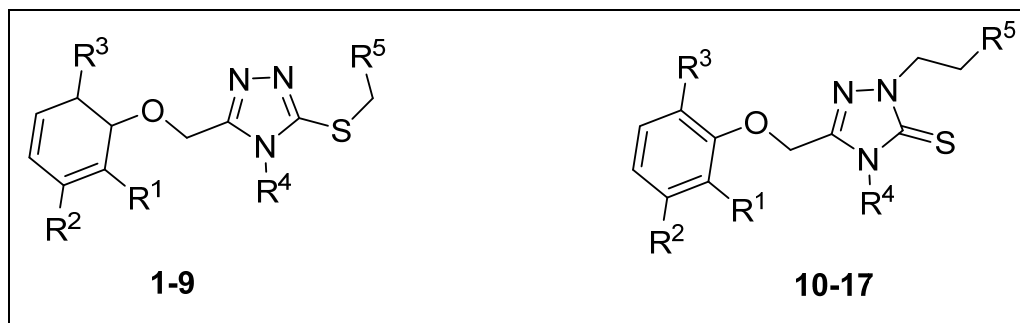
Since substituted 1,2,4-triazoles show a wide spectrum of biological activity, this makes them an important class of heterocyclic compounds in the search for new drugs for medical use [4].

Continuing the research on the study of the biological properties of 1,2,4-triazole derivatives, in this paper we describe the antimonoamine oxidase properties of 5-aryloxymethyl-1,2,4-triazoles [1].

A structural feature of the studied series of compounds is the presence in the target triazoles of a set of polar groups in positions 2 and 3- and non-polar groups in positions 4 and 5 of the heterocycle. The polar groups in the position of the 2,3-ring are represented by acetic and propanoic acids and their derivatives. The hydrophobic substituents in position 4

of the ring are cyclohexyl and benzyl groups, in position 5 of the ring - aryloxymethyl groups, in the benzene ring of which there are methyl and allyl groups and a bromine atom.

It can be expected that the combination of combinations of polar and two nonpolar groups in molecules creates additional opportunities for the effective interaction of ligands with various receptors and monoamine oxidase. In this regard, we note that we previously synthesized a pyrido[1,2-a]pyrimidine derivative, which showed high antimonoamine oxidase activity and in the molecule of which there is also a combination of polar and hydrophobic groups [2].



1-9: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Cy}$, $R^5 = \text{COOH}$ (**1**); $R^1 = R^3 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^4 = \text{Cy}$,

$R^5 = \text{CONH}_2$ (**2**), COOH (**3**); $R^1 = \text{All}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Bn}$, $R^5 = \text{COOH}$ (**4**), CONH_2 (**5**); COEt (**6**); $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{Br}$, $R^4 = \text{Cy}$, $R^5 = \text{CONH}_2$ (**7**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2, R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Bn}$, $R^5 = \text{COOH}$ (**8**); COEt (**9**).

10-17: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Bn}$, $R^5 = \text{CN}$ (**10**); COOH (**11**); $R^4 = \text{Cy}$, $R^5 = \text{CN}$ (**12**);

$R^1 = R^3 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^4 = \text{Cy}$, $R^5 = \text{CN}$ (**13**); $R^1 = \text{All}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Bn}$, $R^5 = \text{COOH}$ (**14**); $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{Br}$, $R^4 = \text{Bn}$, $R^5 = \text{CN}$ (**15**), $R^4 = \text{Cy}$, $R^5 = \text{CN}$ (**16**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$,

$R^4 = \text{Cy}$, $R^5 = \text{COOH}$ (**17**).

Materials and methods

The source of monoamine oxidase (MAO) was 50% bovine brain homogenate, which was obtained by homogenizing the brain in a glass homogenizer with an equal by weight volume of 2.5% Arcopal solution [3]. Serotonin (5-HT) creatinine sulfate monohydrate was used as a substrate, which was added to the samples after a 30-minute preincubation of the enzyme with the test substance at room temperature. Each compound was tested in 3-4 experiments, from which the average data were derived, the control drug - indopane.

An attempt was made to compare the antimonoamine oxidase activity of triazoles with the values of several physicochemical descriptors, such as molecular weight (MW),

lipophilicity of compounds (LogP), molar refraction (MR) as a measure of the volume occupied by a group of atoms, polarizability (Pol) of molecules, that is, the ability to acquire a dipole moment in an electric field and a molar volume (MV), which characterizes the packing density of molecules.

Molecular descriptors were obtained using the computer program ACD / ChemSketch (version ACD / Labs 6.00).

Results and Discussion.

The results of biological studies and molecular descriptors of triazoles **1-17** are shown in the table 1.

Table 1. Antimonoaminooxidase activity compounds **1-17** and calculated physicochemical descriptors.

Compound	MAO, %*	MW	Log P	MR* $\pm 0.5 \text{sm}^3$	Pol* $\pm 0.5 \cdot 10^{24}$	MV* $\pm 7.0 \text{sm}$
1	36	361.46	4.45 \pm 0.63	98.63	39.10	271.6
2	27	374.50	3.96 \pm 0.64	104.12	41.27	286.3
3	65	375.49	4.91 \pm 0.63	103.06	40.85	286.8
4	60	395.47	4.76 \pm 0.64	112.46	44.58	319.8
5	48	394.49	3.81 \pm 0.65	113.52	45.00	319.3
6	56	423.53	5.75 \pm 0.64	122.03	48.37	360.3
7	51	425.34	3.93 \pm 0.69	102.83	40.76	268.5
8	58	369.44	4.20 \pm 0.64	103.24	40.93	287.7
9	48	397.49	5.19 \pm 0.64	112.81	44.72	328.2
10	22	364.46	2.12 \pm 0.67	108.48	43.00	306.3
11	64	383.47	2.28 \pm 0.67	108.27	42.92	304.0
12	65	356.49	2.37 \pm 0.67	103.87	41.17	290.2
13	55	370.50	2.83 \pm 0.67	108.29	42.93	305.4
14	46	409.50	2.84 \pm 0.67	117.49	46.57	336.1
15	28	429.33	2.55 \pm 0.74	111.61	44.24	303.6
16	62	421.35	2.80 \pm 0.74	107.00	42.42	287.5
17	50	375.48	2.53 \pm 0.67	103.66	41.09	288.0
Indopane	86	174.24	1.73 \pm 0.22	56.20	22.28	155.2

*p < 0.05

It was established that among the studied triazoles, only compounds 3,11,12, substituted in the benzene ring by one or two methyl groups and carboxyl or nitrile groups in the side chain, exhibit moderate antimonoamine oxidase properties, inhibiting the activity of the enzyme in the range of 64-65%.

At the same time, obvious relationships between the biological activity of triazoles and the values of physicochemical descriptors are not traced, and the compounds themselves in this regard are much inferior to the control drug indopan.

It is obvious that the values of physicochemical descriptors for indopane are significantly lower than those for the studied triazoles 3,11,12 and the spatial volume of the indopan molecule is much less than the spatial volume of the triazole molecules, which is seen in the molecular models of the compounds (Fig. 1):

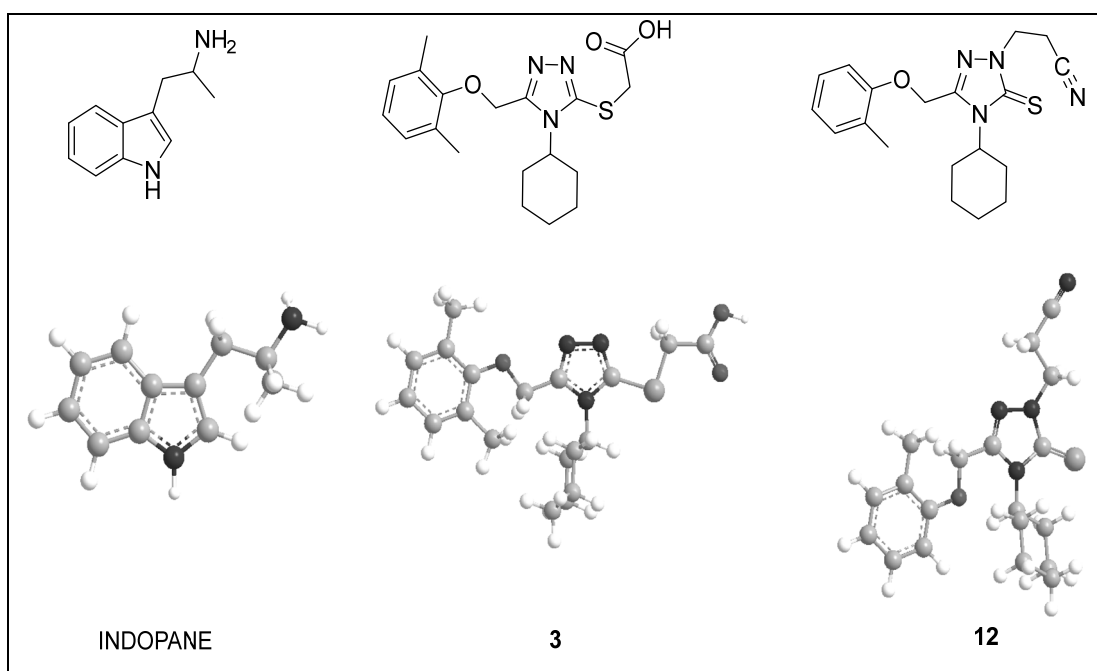


Fig.1. Molecular models of indopan and triazoles 3,12.

Thus, the synthesized 5-aryloxymethyl-1,2,4-triazoles with combinations of hydrophobic and polar groups in the molecule exhibit only moderate antimonoamine oxidase properties.

References

1. *Dilanyan S.V., Hovsepyan T.R., Topuzyan V.O., Minasyan N.S., Stepanyan H.M., Grigoryan A.S., Aleksanyan E.R., Harutyunyan A.A.* New S- and N-substituted derivatives of 5-aryloxymethyl-1,2,4-triazoles and their biological activity. *Chem. J. Armenia*, 75, 2, p. 157, 2022. doi.org/10.54503/0515-9628-2022.75.2-157
2. *Harutyunyan A.A., Gasparyan H.V., Sukasyan R.S., Grigoryan A.S.* New potent monoaminooxidase inhibitors: 3-(2-cyclopentyl- and isobutylsulfanylethyl) pyrido[1,2-a]pyrimidines. *Chem. J. Armenia*, 69, 3, p.362, 2016.
3. *Harutyunyan A.A., Sukasyan R.S., Grigoryan A.S.* MAO – Inhibiting properties of some new substituted pyrimidines and condensed azaheterocycles. *Biolog. Journ. Armenia*, 68, 1, p. 60, 2016.
4. *Kumari M., Tahlan S., Narasimhan B., Ramasamy K., Lim S.M., Shah S.A.A., Mani V., Kakkar S.* Synthesis and biological evaluation of heterocyclic 1,2,4-triazole scaffolds as promising pharmacological agents. *BMC Chemistry* 15, 5, p. 1, 2021/ doi.org/10.1186/s13065-020-00717-y.

The article has been submitted for publication: 08.06.2023
Հոդվածը ներկայացվել է տպագրության. 08.06.2023
Статья представлена к публикации: 08.06.2023

The article is sent for review: 14.06.2023
Հոդվածն ուղարկվել է գրախոսության. 14.06.2023
Статья отправлена на рецензию: 14.06.2023

The article is accepted for publication: 28.06.2023
Հոդվածն ընդունվել է տպագրության. 28.06.2023
Статья принята к печати: 28.06.2023