

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547.792'857.4.057.03/.04

DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.06

Х. Д. БАКУМОВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0002-9653-9304>),

А. С. ГОЦУЛЯ (<https://orcid.org/0000-0001-9696-221X>), д-р фарм. наук

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ 7-((6-АРИЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗОЛ-3-ІЛ)МЕТИЛ)ТЕОФІЛІНІВ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, теофілін, синтез, властивості

K. D. BAKUMOVSKA (<https://orcid.org/0000-0002-9653-9304>),

A. S. HOTSULIA (<https://orcid.org/0000-0001-9696-221X>)

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 7-((6-ARYL-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-*b*][1,3,4]THIADIAZOL-3-YL)METHYL)THEOPHYLLINES

Key words: 1,2,4-triazole, theophylline, synthesis, properties

Поєднання в структурі однієї молекули різних гетероциклічних фрагментів значно посилює вірогідність створення практично значимої речовини [1, 2]. Особливу зацікавленість у цьому плані викликають гетероцикли, які виступають джерелами у створенні перспективних біологічно активних сполук [2]. Серед таких можна зазначити теофілін та 1,2,4-триазол [3–10]. Ці гетероциклічні системи достатньо широко представлені в структурі різноманітних лікарських засобів. Наприклад, похідні теофіліну виявляють бронходилатуючу, спазмолітичну, кардіотонічну, нейротропну, протизапальну, гіпоглікемічну та інші види активності. Так само на основі 1,2,4-триазолу одержана значна кількість молекул, на основі яких було створено низку відомих лікарських засобів із протигрибковими, анксиолітичними, гепато- та кардіопротекторними й іншими властивостями.

Слід також зазначити, що підвищена привабливість цих гетероциклів та їх похідних пов'язана також зі значним різноманіттям синтетичних методів їх формування, простотою реалізації цих методів, широкими можливостями щодо введення додаткових фармакофорних фрагментів. Поряд із цим, дослідження конденсованих систем за участі триазолового синтону у поєднанні з теофіліновим фрагментом є недосить повними та потребують додаткового вивчення.

Таким чином, поєднання в структурі однієї молекули фрагментів 1,2,4-триазолу та теофіліну є обґрунтовано актуальним науковим напрямом, який дає змогу одержувати перспективні біологічно активні сполуки.

Метою роботи був синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів, дослідження їхніх властивостей та встановлення біологічного потенціалу в ряду синтезованих сполук.

Матеріали та методи досліджень

Синтез цільових продуктів хімічного перетворювання реалізовували за допомогою методів класичного органічного синтезу. Структуру одержаних речовин було підтверджено ІЧ-, ¹H-ЯМР спектроскопією, елементним аналізом. Індивідуальність – методом хромато-мас-спектрометрії.

Температуру плавлення визначали з використанням «Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100» (SRS, США). Відсотковий вміст елементів (C, H, N, S)

© Колектив авторів, 2023

встановлено на аналізаторі «Elementar vario EL cube» (Elementar Analysensys teme, Німеччина). Інфрачервону спектроскопію виконано на базі спектрометра Bruker ALPHA FT-IR із використанням модуля ALPHA-T (Brukeroptics, Німеччина). Спектри ¹H-ЯМР записано на спектрометрі «Varian-Mercury 400» (Varian, США) із використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту в розчині диметилсульфоксиду-*d*₆. Хроматограф «Agilent 1260 Infinity HPLC» із спектрометром «Agilent 6120» (Agilent, PaloAlto, США) дав змогу одержати хромато-мас спектри (метод іонізації – електроспрей (ESI)).

Застосування *in silico* методів здійснювали за допомогою таких програмних інструментів як AutoDock Vina, Biovia Discovery Studio, HyperChem 7.5, OpenBabel.

Як вихідну речовину було використано теofilін (1), який у реакції взаємодії з проп-1-іл хлороацетатом у середовищі диметилформаміду (ДМФА) у присутності натрію гідрогенкарбонату було перетворено в проп-1-іл 2-(теofilін-7-іл)ацетат (2). Далі в середовищі етанолу проведено гідразіноліз (рисунок). У подальшому за дії на гідразид (3) карбону дисульфід у лужному середовищі було одержано відповідний карбодитіоат (4), за допомогою якого під час наступного гідразінолізу було сформовано 7-((4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил)теofilін (5). Наступний етап передбачав використання ароматичних карбонових кислот, що в процесі взаємодії з тіолом (5) дало змогу синтезувати теofilіновмісні триазолотіазоли (6–12). Реакцію здійснювали в середовищі фосфору оксихлориду. Реакційне середовище нагрівали на водяному огрівнику впродовж 6 год. Після охолодження суміш виливали на кригу. Утворений осад відфільтровували, промивали водою. Одержані таким чином продукти реакції кристалізували зі суміші пропан-2-ол–ДМФА (1:2).

7-((6-Арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теofilін (6–12). До 0,01 моль тіолу (5) додають 0,01 моль відповідної карбонової кислоти (бензенова, 2-метоксибензенова, 3-метоксибензенова, 2-бром-5-метоксибензенова, 2-бром-4-флуоробензенова, 2-хлор-4-нітробензенова, 2-бром-5-нітробензенова) та 15 мл POCl₃ та нагрівають 3 год за температури 80 °С. Після охолодження розчин виливають на кригу. Одержану речовину відфільтровують та промивають водою. Для аналізу сполуки кристалізують із концентрованої кислоти етанової. Білі (6–8), жовті (9, 10), яскраво-жовті (11, 12) кристалічні речовини. Практично нерозчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках.

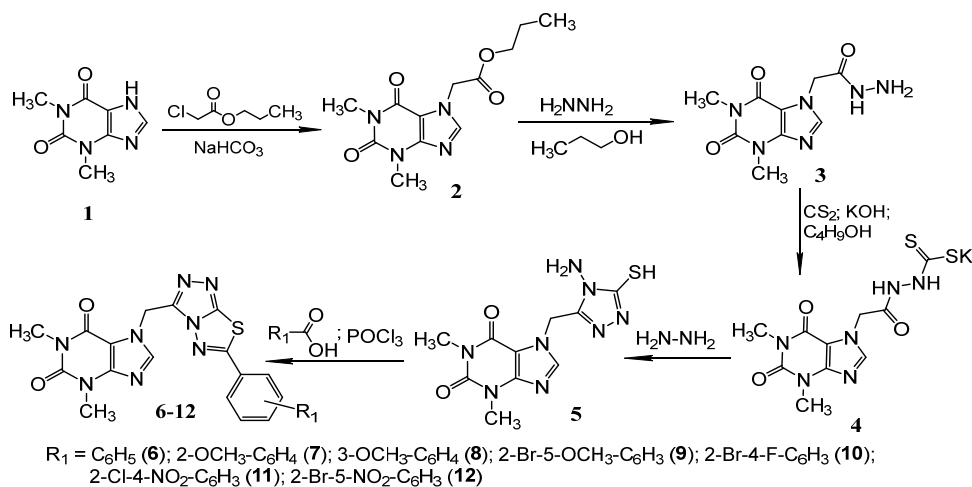


Рис. Схема синтезу 7-((6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теofilінів

Результати дослідження та обговорення

Синтезовані 7-((6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)-метил)теофіліни – білі або жовті кристалічні речовини, малорозчинні у 1,4-діоксані та низькомолекулярних одноатомних спиртах, розчинні в ДМФА та ДМСО, практично нерозчинні у воді. Будову одержаних сполук підтверджено елементним аналізом, хромато-мас-спектрометрією, методами ІЧ- та ^1H -ЯМР спектроскопії. Наприклад, в слабопольній частині ^1H -ЯМР спектра сполуки **6** фіксується синглетний сигнал при 8,07 м. ч., який утворюється протоном у 8 положенні теофілінового фрагмента. Ароматична зона спектра представлена двома мультиплетами: перший формується протонами в *орто*-положенні фенільного замісника при 7,95–7,87 м. ч., другий – за участю протонів у *мета*- та *пара*-положеннях фенільного замісника при 7,57–7,44 м. ч. При зміщенні в сильнопольну частину спостерігається двопротонний дублет метиленового фрагмента при 5,15 м. ч. Метильні групи у першому та третьому положеннях ксантинового фрагмента є відповідальними за появу двох синглетних сигналів відповідно при 3,37 м. ч. та при 3,48 м. ч.

В ІЧ-спектрі спостерігаються симетричні та асиметричні валентні коливання C-H групи фенільного замісника в інтервалі 3 088–3 067 cm^{-1} , карбонільної групи при 1 640 cm^{-1} , C=N зв'язку при 1 600 cm^{-1} та зв'язків C-S-C групи в інтервалі 667–594 cm^{-1} .

7-((6-Феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілін (6). Вихід: 65%; T_{m} 256–258 °C. ^1H ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 8,07 (с, 1H, H-8, теофілін), 7,95–7,87 (м, 2H, H-2, 6, C₆H₅), 7,57–7,44 (м, 3H, H-3, 4, 5, C₆H₅), 5,15 (д, $J = 2,4$, 2H, CH₂), 3,48 (с, 3H, C³H₃), 3,37 (с, 3H, C¹H₃). ІЧ (ν , cm^{-1}): 3088 (Ar-CH), 3076 (Ar-CH), 3067 (Ar-CH), 1640 (C=O), 1600 (C=N), 667 (C-S-C), 594 (C-S-C). ESI-MS: $m/z = 395$ [M+H]⁺. Елементний аналіз для C₁₇H₁₄N₈O₂S: розраховано (%) – C 51,77; H 3,58; N 28,41; S 8,13; знайдено (%) – C 51,90; H 3,57; N 28,48; S 8,11.

7-((6-(2-Метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)-метил)теофілін (7). Вихід: 74%; T_{m} 278–280 °C. ^1H ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 8,04 (с, 1H, H-8, теофілін), 7,94 (дд, $J = 6,9, 2,3$, 1H, H-6, 2-OCH₃-C₆H₄), 7,49 (т, $J = 7,8$, 1H, H-4, 2-OCH₃-C₆H₄), 7,19–7,07 (м, 2H, H-3, 5, 2-OCH₃-C₆H₄), 5,19 (д, $J = 2,2$, 2H, CH₂), 4,03 (с, 3H, 2-OCH₃-C₆H₄), 3,48 (с, 3H, C³H₃), 3,39 (с, 3H, C¹H₃). ІЧ (ν , cm^{-1}): 1645 (C=O), 1610 (C=N). ESI-MS: $m/z = 425$ [M+H]⁺. Елементний аналіз для C₁₈H₁₆N₈O₃S: розраховано (%) – C 50,94; H 3,80; N 26,40; S 7,55; знайдено (%) – C 50,80; H 3,79; N 26,46; S 7,57.

7-((6-(3-Метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)-метил)теофілін (8). Вихід: 79%; T_{m} 267–269 °C. ^1H ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 8,04 (с, 1H, H-8, теофілін), 7,58 (д, $J = 7,3$, 1H, H-6, 3-OCH₃-C₆H₄), 7,50–7,42 (м, 2H, H-2, 5, 3-OCH₃-C₆H₄), 7,09 (дд, $J = 8,0, 2,2$, 1H, H-4, 3-OCH₃-C₆H₄), 5,16 (д, $J = 2,2$, 2H, CH₂), 3,85 (с, 3H, 3-OCH₃-C₆H₄), 3,48 (с, 3H, C³H₃), 3,39 (с, 3H, C¹H₃). ІЧ (ν , cm^{-1}): 1643 (C=O), 1590 (C=N). ESI-MS: $m/z = 425$ [M+H]⁺. Елементний аналіз для C₁₈H₁₆N₈O₃S: розраховано (%) – C 50,94; H 3,80; N 26,40; S 7,55; знайдено (%) – C 50,81; H 3,81; N 26,45; S 7,53.

7-((6-(2-Бromo-5-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілін (9). Вихід: 66%; T_{m} 234–236 °C. ^1H ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 8,02 (с, 1H, H-8, теофілін), 7,71 (д, $J = 8,1$, 1H, H-3, 2-Br-5-OCH₃-C₆H₃), 7,34 (д, $J = 7,8$, 1H, H-6, 2-Br-5-OCH₃-C₆H₃), 6,89 (дд, $J = 8,0, 2,8$, 1H, H-4, 2-Br-5-OCH₃-C₆H₃), 5,18 (д, $J = 2,5$, 2H, CH₂), 3,79 (с, 3H, 2-Br-5-OCH₃-C₆H₃), 3,47 (с, 3H, C³H₃), 3,38 (с, 3H, C¹H₃). ІЧ (ν , cm^{-1}): 1642 (C=O), 1605 (C=N). ESI-MS: $m/z = 504$ [M+H]⁺. Елементний аналіз

для $C_{18}H_{15}BrN_8O_3S$: розраховано (%) – С 42,95; Н 3,00; N 22,26; S 6,37; знайдено (%) – С 43,05; Н 3,01; N 22,20; S 6,35.

7-((6-(2-Бromo-4-флуорофеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілін (10). Вихід: 75%; $T_{\text{пл}}$ 271–273 °С. ^1H ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 8,06 (с, 1H, Н-8, теофілін), 7,78 (д, $J = 7,8$, 1H, Н-6, 2-Br-4-F- C_6H_3), 7,46 (дд, $J = 11,4, 2,2$, 1H, Н-3, 2-Br-4-F- C_6H_3), 7,12 (дд, $J = 8,6, 3,4$, 1H, Н-5, 2-Br-4-F- C_6H_3), 5,17 (д, $J = 2,2$ Hz, 2H, CH_2), 3,48 (с, 3H, C^3H_3), 3,38 (с, 3H, C^1H_3). ІЧ (ν , cm^{-1}): 1645 (C=O), 1610 (C=N). ESI-MS: $m/z = 492$ [M+H] $^+$. Елементний аналіз для $C_{17}H_{12}BrFN_8O_2S$: розраховано (%) – С 41,56; Н 2,46; N 22,81; S 6,53; знайдено (%) – С 41,45; Н 2,47; N 22,74; S 6,55.

7-((6-(2-Хлоро-4-нітрофеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)-теофілін (11). Вихід: 76%; $T_{\text{пл}}$ 217–219 °С. ^1H ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 8,39 (д, $J = 2,5$ Hz, 1H, Н-3, 2-Cl-4-NO $_2$ - C_6H_3), 8,32 (д, $J = 1,9$ Hz, 1H, Н-8, теофілін), 8,22 (дд, $J = 7,3, 2,5$ Hz, 1H, Н-5, 2-Cl-4-NO $_2$ - C_6H_3), 7,95 (д, $J = 7,3$ Hz, 1H, Н-6, 2-Cl-4-NO $_2$ - C_6H_3), 5,11 (д, $J = 2,4$ Hz, 2H, CH_2), 3,47 (с, 3H, C^3H_3), 3,41 (с, 3H, C^1H_3). ІЧ (ν , cm^{-1}): 1645 (C=O), 1590 (C=N). ESI-MS: $m/z = 473,5$ [M+H] $^+$. Елементний аналіз для $C_{17}H_{12}ClN_9O_4S$: розраховано (%) – С 43,09; Н 2,55; N 26,60; S 6,77; знайдено (%) – С 42,97; Н 2,54; N 26,67; S 6,80.

7-((6-(2-Бromo-5-нітрофеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілін (12). Вихід: 58%; $T_{\text{пл}}$ 240–242 °С. ^1H -ЯМР, δ (м. ч.), J (Гц): 8,40 (д, $J = 2,5$ Hz, 1H, Н-6, 2-Br-5-NO $_2$ - C_6H_3), 8,23 (дд, $J = 8,3, 2,6$, 1H, Н-4, 2-Br-5-NO $_2$ - C_6H_3), 8,04 – 7,96 (м, 2H, Н-4, 2-Br-5-NO $_2$ - C_6H_3 ; Н-8, теофілін), 5,11 (д, $J = 2,5$ Hz, 2H, CH_2), 3,49 (с, 3H, C^3H_3), 3,38 (с, 3H, C^1H_3). ІЧ (ν , cm^{-1}): 1643 (C=O), 1595 (C=N). ESI-MS: $m/z = 519$ [M+H] $^+$. Елементний аналіз для $C_{17}H_{12}BrN_9O_4S$: розраховано (%) – С 39,40; Н 2,33; N 24,32; S 6,19; знайдено (%) – С 39,51; Н 2,32; N 24,26; S 6,21.

Докінгові дослідження демонструють, що найбільшу вірогідність вплинути на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) виявляє сполука **10** (табл. 1).

Таблиця 1

Значення енергії міжмолекулярних взаємодій досліджуваних сполук із циклооксигеназою-2

№	* E_{min}	№	E_{min}	№	E_{min}
5	-7,4	7	-4,1	10	-8,1
6	-4,5	8	-7,0	11	-7,5
Целекоксиб	-8,4	9	-7,0	–	–

Примітка: * E_{min} – мінімальна енергія комплексоутворення, ккал/моль.

Серед значного різноманіття зв'язків, які утворює ця сполука з активним сайтом протеїну, можна зазначити такі: 1) міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок, який реалізується за участю нітрогрупи та залишку аргініну (далі – ARG)A: 514; 2) карбон-гідроген взаємодія, яка формується за участю NO $_2$ -групи 3-нітрофенільного замісника і піразолового фрагмента при контакті зі залишками гістидину (далі – HIS)A: 90 та тирозину (далі – TYR)A: 356; 3) π -аніонна взаємодія відбувається за участі піримідинового фрагмента та залишку глютамінової кислоти (далі – GLU)A: 525; 4) π -донорна воднева взаємодія відбувається при активній участі тіадіазолового фрагмента та залишку TYRA: 356; 5) π -взаємодія виникає при наближенні ксантинового фрагмента до залишків аланіну (далі – ALA)A: 528 та ARGА: 121, триазолотіадіазолового фрагмента до залишків ALAA: 528, валіну (далі – VAL)A: 117, VALA: 350, лейцину (далі – LEU)A: 360, LEUA: 532, 3-нітрофенільного заміс-

ника до залишків LEUA: 353 та VALA: 524. Зазначену тезу щодо перспективності дослідження у майбутньому цієї сполуки також було підтверджено кількісним значенням спорідненості до активного центру цього ферменту, яке становило – 8,1 ккал/моль (табл. 2). Порівняння з результатами докінгу целекоксибу дало змогу встановити, що природа зв'язків синтезованих лігандів з активним центром ЦОГ-2 у більшості випадків така сама як і у стандартного ліганду. Одночасно, кількість зв'язків, які формуються целекоксибом, більша, ніж у випадку синтезованих речовин.

Аналіз докінгових досліджень дав змогу виявити найбільш перспективну сполуку, яка вірогідно зможе чинити вплив на активність ланостерол 14 α -деметиلاзи (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Значення енергії міжмолекулярних взаємодій досліджуваних сполук із ланостерол 14 α -деметилазою

№	E_{min}	№	E_{min}	№	E_{min}
5	-10,1	7	-9,6	10	-9,2
6	-9,6	8	-9,8	11	-10,1
Кетоконазол	-10,1	9	-10,2	–	–

Такою речовиною виявилася сполука **9**, яку відрізняє широкий спектр можливих взаємодій з активним центром ферменту. Наприклад, міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок формується за участю 4-флуоро-фенільного замісника та залишку треоніну (далі – THR)A: 264. π -Донорний водневий зв'язок реалізується за участю тіадіазинового фрагмента та залишку цистеїну (CYS)A: 394. Також необхідно зазначити формування π - δ -взаємодії, яка може виникнути за участю триазолового фрагмента та залишку LEUA: 321. У свою чергу, зазначена взаємодія посилюється різними формами стекінгових стикувань за участю 4-флуорофенільного замісника та залишку THRA: 260, а також імідазольного фрагмента та залишку фенілаланіну (далі – PHE)A: 255. Доповнюють стабільність зв'язування в активній зоні ферменту π -алкільні взаємодії, які утворюються за участю піримідинового фрагмента та залишку ALAA: 256, 4-флуорофенільного замісника та фрагментів ALAA: 400, LEUA: 315 та проліну (PRO)A: 320. Також не можна не зазначити присутність π -S-взаємодії, можливість реалізації якої зумовлена наявністю передусім тіадіазольного фрагмента, що контактує зі залишком PHEA: 387, і також ксантинового фрагмента, який здатний сформувати зазначений тип взаємодії з сульфуровмісним залишком метіоніну (MET)A: 79.

Кількість зв'язків стандартного ліганду (флуконазолу), які формуються з активним сайтом ферменту, знаходиться на рівні синтезованих речовин. Водночас, природа амінокислотних залишків активного центру зазначеного ферменту, які активно долучаються до процесу взаємодії з флуконазолом та синтезованими сполуками, є досить подібною.

Процедура молекулярного докінгу синтезованих лігандів до кінази анапластичної лімфоми дала змогу оцінити можливий вплив на активність цього ферменту. Розрахунки значень мінімальної енергії взаємодії синтезованих сполук із кіназою анапластичної лімфоми демонструють вірогідну можливість формування спорідненості до зазначеного ферменту (табл. 3). E_{min} для найперспективнішої речовини становить -8,9 ккал/моль (**10**). Результати розглянемо на прикладі цієї сполуки. Природа амінокислотних залишків та геометрія утворених зв'язків є подібною до стандартного ліганду. Але кількість взаємодій порівняно менша. Можна зазначити

формування π -алкіл взаємодії, яка відбувається за участю 3-нітрофенільного замісника та гіадіазольного фрагмента у зв'язку з залишками ALAA: 1148, LEUA: 1256 і LEUA: 1122. Додатково 3-нітрофенільний замісник сприяє виникненню π - δ -взаємодії, яка реалізується за участю залишку VALA: 1130. Підсилює зазначені взаємодії метильний замісник теофілінового фрагмента, який утворює карбон-гідроген взаємодію зі залишками ALAA: 1200 та гліцину (GLY)A: 1201.

Таблиця 3

Енергетичні значення міжмолекулярних взаємодій досліджуваних сполук з анапластичної лімфоми кіназою

№	E_{min}	№	E_{min}	№	E_{min}
5	-7,6	7	-8,0	10	-8,9
6	-7,6	8	-8,2	11	-8,1
Кризотиніб	-9,4	9	-7,7	–	–

Висновки

1. Досліджено умови та відтворено поетапне одержання 7-((6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазол-3-іл)метил)теофілінів. Доведено будову та визначено властивості синтезованих сполук.

2. Методом молекулярного докінгу виявлено сполуки для подальшої перевірки біологічного потенціалу.

Список використаної літератури

1. Can N. Ö., Acar Ç. U., Sağlık B. N. et al. Synthesis, molecular docking studies, and antifungal activity evaluation of new benzimidazole-triazoles as potential lanosterol 14 α -demethylase inhibitors // J. Chem. – 2017. – Article ID 9387102. – 15 p. <https://doi.org/10.1155/2017/9387102>
2. Othman A. A., Kihel M., Amara S. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents // Arabian J. Chem. – 2019. – V. 12, Iss. 7. – P. 1660–1675. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.003>
3. Romanenko N. I., Dolhikh O. P., Ivanchenko D. G. et al. Synthesis, Physicochemical Properties, and Diuretic Activity of 8-Amino-Substituted 7-Ethyltheophyllines // Chemistry of Natural Compounds. – 2021. – V. 57 (1). – P. 133–135. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03297-y>
4. Shcherbyna R., Panasenko O., Polonets O. et al. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R, 4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes // J. Faculty of Pharmacy of Ankara University. – 2021. – V. 45, Iss. 3. – P. 504–514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
5. Safonov A. Method of synthesis novel *N*'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides // J. Faculty of Pharmacy of Ankara University. – 2020. – V. 44, Iss. 2. – P. 242–252. <https://doi.org/10.33483/jfpau.580011>
6. Frolova Y., Kaplaushenko A., Nagornaya N. Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety // J. Faculty of Pharmacy of Ankara University. – 2020. – V. 44, Iss. 1. – P. 70–88. <https://doi.org/10.33483/jfpau.574001>
7. Gotsulya A., Zaika Y., Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole // J. Faculty of Pharmacy of Ankara University. – 2022. – V. 46, Iss. 2. – P. 308–321. <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>
8. Ismail M., Mohamady S., Samir N., Abouzeid K. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 7H-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine inhibitors as antitumor agents // ACS Omega. – 2020. – V. 5. – P. 20170–20176. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01829>
9. Fedotov S. O., Hotsulia A. S. Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol // Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice. – 2021. – V. 14 (3). – P. 268–274. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176>
10. Sonawane R., Mohite S. Heterocyclic bridgehead Nitrogen atom system: review on [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and its pharmacological screening // Asian J. Res. Chem. – 2021. – V. 14, N 3. – P. 217–220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>

References

1. Can N. Ö., Acar Ç. U., Sağlık B. N. et al. Synthesis, molecular docking studies, and antifungal activity evaluation of new benzimidazole-triazoles as potential lanosterol 14 α -demethylase inhibitors // *J. Chem.* – 2017. – Article ID 9387102. – 15 p. <https://doi.org/10.1155/2017/9387102>
2. Othman A. A., Kihel M., Amara S. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents // *Arabian J. Chem.* – 2019. – V. 12, Iss. 7. – P. 1660–1675. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.003>
3. Romanenko N. I., Dolhikh O. P., Ivanchenko D. G. et al. Synthesis, Physicochemical Properties, and Diuretic Activity of 8-Amino-Substituted 7-Ethyltheophyllines // *Chemistry of Natural Compounds.* – 2021. – V. 57 (1). – P. 133–135. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03297-y>
4. Shcherbyna R., Panasenko O., Polonets O. et al. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R₁-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes // *J. Faculty of Pharmacy of Ankara University.* – 2021. – V. 45, Iss. 3. – P. 504–514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
5. Safonov A. Method of synthesis novel N'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides // *J. Faculty of Pharmacy of Ankara University.* – 2020. – V. 44, Iss. 2. – P. 242–252. <https://doi.org/10.33483/jfpau.580011>
6. Frolova Y., Kaplaushenko A., Nagornaya N. Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety // *J. Faculty of Pharmacy of Ankara University.* – 2020. – V. 44, Iss. 1. – P. 70–88. <https://doi.org/10.33483/jfpau.574001>
7. Gotsulya A., Zaika Y., Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole // *J. Faculty of Pharmacy of Ankara University.* – 2022. – V. 46, Iss. 2. – P. 308–321. <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>
8. Ismail M., Mohamady S., Samir N., Abouzeid K. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine inhibitors as antitumor agents // *ACS Omega.* – 2020. – V. 5. – P. 20170–20176. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01829>
9. Fedotov S. O., Hotsulia A. S. Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol // *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice.* – 2021. – V. 14 (3). – P. 268–274. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176>
10. Sonawane R., Mohite S. Heterocyclic bridgehead Nitrogen atom system: review on [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and its pharmacological screening // *Asian J. Res. Chem.* – 2021. – V. 14, N 3. – P. 217–220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>

Надійшла до редакції 13 лютого 2023 р.
Прийнято до друку 20 лютого 2013 р.

X. Д. Бакумовська (<https://orcid.org/0000-0002-9653-9304>),
А. С. Гоцуля (<https://orcid.org/0000-0001-9696-221X>)

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ 7-((6-АРИЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]-ТІАДІАЗОЛ-3-ІЛ)
МЕТИЛ)ТЕОФІЛІНІВ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, теофілін, синтез, властивості

АНОТАЦІЯ

Створення нових біологічно активних сполук є перспективним напрямом сучасної медичної хімії. Важливе місце у зазначеному процесі займають гетероциклічні системи. Серед них необхідно виділити 1,2,4-триазол та ксантин, наявність яких у структурі відомих лікарських засобів зумовлює їхню фармакологічну активність. Поєднання в межах однієї молекули зазначених гетероциклів може призвести до посилення наявного біологічного ефекту або появи нових корисних властивостей.

Метою роботи був синтез нових теофіліновмісних похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей та предиктивне дослідження біологічного потенціалу.

Об'єктами дослідження виступили 7-((6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофіліни, які було одержано шляхом конденсації вихідного 7-((4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил)теофіліну з ароматичними карбоновими кислотами (бензенова, 2-метоксибензенова, 3-метоксибензенова, 2-бром-5-метоксибензенова, 2-бром-4-флуоробензенова, 2-хлор-4-нітробензенова, 2-бром-5-нітробензенова) у середовищі фосфору оксихлориду за нагрівання. Формування структури проміжного 7-((4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил)теофіліну відбувалося шляхом багато-

стадійної хімічної трансформації 1,3-диметилксантину. Структуру синтезованих речовин доведено елементним аналізом, ^1H ЯМР та ІЧ-спектроскопією, а їхню індивідуальність встановлено хромато-мас-спектрометрією.

Доцільність подальших біологічних досліджень попередньо оцінено *in silico* методом, а саме молекулярним докінгом. Як модельні ферменти було використано циклооксигеназу-2, ланостерол 14 α -деметилазу та анапластичної лімфоми кіназу. Найімовірнішою активністю, наявність якої є досить вірогідною в ряду синтезованих сполук, є протигрибкова. Особливо перспективно в цьому контексті виглядає 7-((6-(2-бромо-5-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілін, який за показниками енергії міжмолекулярних взаємодій із ланостерол 14 α -деметилазою перевищує кетоконазол.

K. D. Bakumovska (<https://orcid.org/0000-0002-9653-9304>),

A. S. Hotsulia (<https://orcid.org/0000-0001-9696-221X>)

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 7-((6-ARYL-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-*b*][1,3,4]THIADIAZOL-3-YL)METHYL)THEOPHYLLINES

Key words: 1,2,4-triazole, theophylline, synthesis, properties

A B S T R A C T

The creation of new biologically active compounds is a promising area of modern medicinal chemistry. Heterocyclic systems play an important role in this process. Among them, it is necessary to note 1,2,4-triazole and xanthine, the presence of which in the structure of known medicines determines their pharmacological activity. The combination of these heterocycles within a single molecule can lead to the enhancement of the existing biological effect or the emergence of new useful properties.

The aim of the work has been to synthesize new theophylline-containing 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives, study their physicochemical properties and predictive study of their biological potential.

The research objects have been the 7-((6-aryl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]-thiadiazol-3-yl)methyl)theophylline, which were obtained by condensation of the starting 7-((4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)theophylline with aromatic carboxylic acids (benzoic, 2-methoxybenzoic, 3-methoxybenzoic, 2-bromo-5-methoxybenzoic, 2-bromo-4-fluorobenzoic, 2-chloro-4-nitrobenzoic, 2-bromo-5-nitrobenzoic) in phosphorus oxychloride medium under heating. The structure of the intermediate 7-((4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)theophylline was formed by a multistep chemical transformation of 1,3-dimethylxanthine. The structure of the synthesized compounds has been confirmed by elemental analysis, ^1H NMR and IR spectroscopy, their individuality has been established by chromatography-mass spectrometry.

The feasibility of further biological research has been preliminarily assessed by an *in silico* method, in particular, molecular docking. Cyclooxygenase-2, lanosterol 14 α -demethylase and anaplastic lymphoma kinase have been used as model enzymes. The most likely activity, which is quite probable in a number of synthesized compounds, is antifungal. In this context, 7-((6-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-3-yl)methyl)theophylline looks particularly promising, as it exceeds ketoconazole in terms of the energy of intermolecular interactions with lanosterol 14 α -demethylase.

Електронна адреса для листування з авторами: andrey.goculya@gmail.com
(Гоцуля А. С.)