

УДК 547.771 + 547.794.3

## СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА ДІЯ НОВИХ 5-АРИЛАМІНО-3-(4-ПІРАЗОЛІЛ)-1,2,4-ТІАДІАЗОЛІВ

М.К.Братенко, Н.В.Панасенко, М.В.Вовк\*

Буковинський державний медичний університет  
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: bratenko@gmail.com

\* Інститут органічної хімії НАН України

*Ключові слова:* 4-піразоліламідоксими; арилізотіоціанати;  
5-ариламіно-3-(4-піразоліл)-1,2,4-тіадіазоли; антимікробна активність

**Конденсацією 4-піразоліламідоксимів з арилізотіоціанатами синтезовані нові 5-ариламіно-3-(4-піразоліл)-1,2,4-тіадіазоли, які виявляють помірну антимікробну активність.**

**THE SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTION OF NEW 5-ARYLAMINO-3-(4-PYRAZOLYL)-1,2,4-THIADIAZOLES**

**M.K.Bratenko, N.V.Panasenko, M.V.Vovk**

**New 5-arylamino-3-(4-pyrazolyl)-1,2,4-thiadiazoles have been synthesized by condensation of 4-pyrazolylamidoximes with arylthioisocyanates. The substances obtained exhibit the moderate antimicrobial activity.**

**СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ 5-АРИЛАМИНО-3-(4-ПИРАЗОЛИЛ)-1,2,4-ТИАДИАЗОЛОВ**

**М.К.Братенко, Н.В.Панасенко, М.В.Вовк**

**Конденсацией 4-пиразолиламидоксимов с арилзотиоцианатами синтезированы новые 5-ариламино-3-(4-пиразолил)-1,2,4-тиадиазолы, которые проявляют умеренную противомикробную активность.**

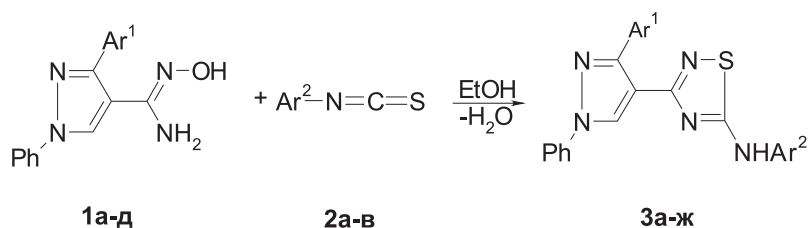
1,2,4-Тіадіазоли є важливим типом гетероциклічних систем, інтенсивне дослідження яких зумовлене широким діапазоном біологічної активності. Серед них достатньо добре вивченими є 3-арилзаміщені 5-амінопохідні, в ряду яких виявлені сполуки з антимікробними [1], протидіабетичними [2, 3] та протипухлинними [4] властивостями, а також селективні антагоністи аденозинових A<sub>3</sub> рецепторів [5, 6] та агоністи МС<sub>4</sub> рецепторів [7].

Нещодавно [8, 9] увагу дослідників почали привертати 3-піразоліл-1,2,4-тіадіазоли, як модулятори метаболічних глутаматних рецепторів, які можуть бути перспективними при лікуванні захворювань центральної нервової системи. Запропоновані способи їх синтезу передбачають формування 1,2,4-тіадіазольного циклу з використанням відносно важкодоступних 4-амідинопіразолів та трихлорометилсульфенілхлориду. З урахуванням біофорного потенціалу 4-піразолілвмісних структурних фрагментів [10] видавалась доцільною розробка препаративно зручного підходу до бігетероциклічних ансамблів із піразольного та 1,2,4-тіадіазольного циклів. Аналіз літературних джерел [11] показав, що з цією метою доречно використати метод, який базується на відкритій Ф.Тіманом ще у 1891 р. реакції феніламідоксиму з фенілізотіоціанатом [12].

Нами встановлено, що доступні [13] 4-піразоліламідоксими **1а-д**, незважаючи на суттєве екранування функціонального замісника 3-арильним фрагментом, в порівняно м'яких умовах (3 год кип'ятіння в етанолі) реагують із арилізотіоціанатами **2а-в** з утворенням з виходами 51-87% 5-ариламіно-3-(4-піразоліл)-1,2,4-тіадіазолів **3а-ж** (схема).

Індивідуальність і склад синтезованих сполук **3а-ж** підтверджені результатами вимірів хроматомас-спектрів, а структури – ІЧ- та ЯМР-<sup>1</sup>Н спектрами. При цьому ІЧ-спектри характеризуються смугами поглинання груп С=N в інтервалі 1615-1625 см<sup>-1</sup> та N-H в інтервалі 3350-3365 см<sup>-1</sup>. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н, окрім типових сигналів ароматичних протонів, наявні слабкопольні сигнали протонів Н<sup>5</sup> піразольного циклу в діапазоні 9,04-9,10 м.ч. та екзоциклічних NH протонів у діапазоні 10.76-11.08 м.ч.

Виходячи з того, що серед функціональних похідних піразолу [14] та 1,2,4-тіадіазолу [1] знайдені речовини з бактерицидною дією, всі синтезовані сполуки були випробувані на цей вид активності з використанням двох типів мікроорганізмів: грампозитивних *S.aureus* та грамнегативних *E.coli*. Виявлені значення мінімальних інгібуючих бактериостатичних (МБСК) та бактерицидних (МБЦК) концентрацій сполук **3а-ж** наведені



**1**, Ar<sup>1</sup>=Ph (а), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д); **2**, Ar<sup>2</sup>=2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 3-Cl-4-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (в); **3**, Ar<sup>1</sup>=Ph, Ar<sup>2</sup>=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), Ar<sup>1</sup>=3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup>=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); Ar<sup>1</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup>=2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в); 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 3-Cl-4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д); Ar<sup>1</sup>=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup>=2FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е), 3-Cl-4-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (є); Ar<sup>1</sup>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup>=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж).

Схема

в таблиці і свідчать, що вони відзначаються помірною антимікробною дією.

### Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках КВг записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H виміряні на приладі Bruker Avance DRX (500,13 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

**N<sup>1</sup>-Гідрокси-1H-піразол-4-карбоксімідоаміди 1а-д** отримані методом [13].

**3-(3-Арил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-N-(3-арил)-1,2,4-тіадіазол-5-аміни 3а-ж.** Суміш 0,001 Моль амідоксиму **1а-д** і 0,0015 Моль ізотіоціанату **2а-в** в 10 мл етанолу нагрівали при кип'ятінні впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували, промивали 5 мл діетилового етеру, сушили і кристалізували з етанолу.

**3-(1,3-Дифеніл-1H-піразол-4-іл)-N-(4-фторофеніл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін 3а.** Вихід – 74%. Т.пл. – 93-95°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1620 (C=N), 3365 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 7.07 т (2H<sub>аром.</sub>, J 8.2 Гц), 7.17 д (2H<sub>аром.</sub>, J 8.0 Гц), 7.37-7.72 м (11H<sub>аром.</sub>), 8.01 д (2H<sub>аром.</sub>, J 7.8 Гц), 9.04 с (1H, H<sup>5</sup><sub>піразол</sub>), 10.91 с (1H, NH). Знайдено, %: С 66.54; Н 4.02; N 16.77. [M+1]<sup>+</sup> 414. C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>S. Вирахувано, %: С 66.81; Н 3.90; N 16.94. М 413.48.

**3-[3-(3-Хлорофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-N-(4-фторофеніл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін 3б.** Вихід – 87%. Т.пл. – 114-116°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1625 (C=N), 3350 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 7.12-7.18 м (3H<sub>аром.</sub>), 7.38-7.84 м (5H<sub>аром.</sub>), 8.02 д (2H<sub>аром.</sub>, J 8.0 Гц), 9.10 с (1H, H<sup>5</sup><sub>піразол</sub>), 10.97 с (1H, NH). Знайдено, %: С 65.28; Н 3.98; N 15.97. [M+1]<sup>+</sup> 444. C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>OS. Вирахувано, %: С 65.00; Н 4.09; N 15.79. М 443.51.

**3-[3-(4-Хлорофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-N-(2-фторофеніл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін 3в.** Вихід – 63%. Т.пл. – 143-145°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1625 (C=N), 3355 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 7.03-7.7 м (9H<sub>аром.</sub>), 7.91 д (2H<sub>аром.</sub>, J 7.8 Гц), 8.08 д (2H<sub>аром.</sub>, J 8.0 Гц), 8.12 д (1H<sub>аром.</sub>, J 7.6 Гц), 9.12 с (1H, H<sup>5</sup><sub>піразол</sub>), 10.76 с (1H, NH). Знайдено, %: С 61.94; Н 3.27; N 15.42. [M+1]<sup>+</sup> 448. C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>5</sub>S. Вирахувано, %: С 61.67; Н 3.38; N 15.64. М 447.92.

**Таблиця**  
Антимікробна активність сполук 3а-ж

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів			
	S.aureus		E.coli	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
3а	250	>500	>500	>500
3б	250	>500	>500	>500
3в	250	>500	500	>500
3г	250	>500	500	>500
3д	250	>500	500	500
3е	250	500	500	500
3є	250	>500	500	>500
3ж	250	>500	>500	>500
Етоній	7.8	31.2	125	250

**3-[3-(4-Хлорофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-N-(4-фторофеніл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін 3г.** Вихід – 68%. Т.пл. – 97-99°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1615 (C=N), 3360 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 7.09 т (1H<sub>аром.</sub>, J 7.6 Гц), 7.37-7.54 м (9H<sub>аром.</sub>), 7.81 д (2H<sub>аром.</sub>, J 7.8 Гц), 8.00 д (2H<sub>аром.</sub>, J 7.8 Гц), 9.10 с (1H, H<sup>5</sup><sub>піразол</sub>), 10.91 с (1H, NH). Знайдено, %: С 61.87; Н 3.29; N 15.47. [M+1]<sup>+</sup> 448. C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>5</sub>S. Вирахувано, %: С 61.67; Н 3.38; N 15.64. М 447.92.

**3-[3-(4-Хлорофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-N-(3-хлоро-4-фторофеніл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін 3д.** Вихід – 68%. Т.пл. – 124-126°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1620 (C=N), 3360 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 7.26-7.62 м (8H<sub>аром.</sub>), 7.79 д (2H<sub>аром.</sub>, J 7.2 Гц), 8.00 д (2H<sub>аром.</sub>, J 8.0 Гц), 9.09 с (1H, H<sup>5</sup><sub>піразол</sub>), 11.08 с (1H, NH). Знайдено, %: С 57.01; Н 3.01; N 14.74. [M+1]<sup>+</sup> 483. C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>S. Вирахувано, %: С 57.27; Н 2.93; N 14.52. М 482.37.

**3-[3-(4-Бромфеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-N-(2-фторофеніл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін 3е.** Вихід – 58%. Т.пл. – 171-173°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1620 (C=N), 3360 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 7.04-7.74 м (10H<sub>аром.</sub>), 8.01 д (2H<sub>аром.</sub>, J 7.6 Гц), 8.09 т (1H<sub>аром.</sub>, J 7.4 Гц), 9.13 с (1H, H<sup>5</sup><sub>піразол</sub>), 10.76 с (1H, NH). Знайдено, %: С 55.84; Н 3.16; N 14.41. [M+1]<sup>+</sup> 493. C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>BrFN<sub>5</sub>S. Вирахувано, %: С 56.11; Н 3.07; N 14.22. М 492.38.

**3-[3-(4-Бромфеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-N-(3-хлоро-4-фторофеніл)-1,2,4-тіадіазол-5-**

**амін 3с.** Вихід – 51%. Т.пл. – 106-108°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1625 (C=N), 3355 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.26-7.73 м ( $10\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.99 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  8.0 Гц), 9.08 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^5_{\text{піразол}}$ ), 11.06 с ( $1\text{H}$ , NH). Знайдено, %: C 52.67; H 2.79; N 13.08.  $[\text{M}+1]^+$  527.  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrClFN}_5\text{S}$ . Вираховано, %: C 52.44; H 2.68; N 13.29. M 526.82.

**3-[3-(4-Метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-N-(4-фторофеніл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін 3ж.** Вихід – 87%. Т.пл. – 114-116°C.

ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1620 (C=N), 3360 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.83 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.07-7.19 м ( $4\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.35-7.57 м ( $5\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.72 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  8.0 Гц), 8.62 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  8.6 Гц), 9.04 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^5_{\text{піразол}}$ ), 10.90 с ( $1\text{H}$ , NH). Знайдено, %: C 65.28; H 3.98; N 15.97.  $[\text{M}+1]^+$  444.  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{OS}$ . Вираховано, %: C 65.00; H 4.09; N 15.79. M 443.51.

#### Дослідження антимікробної активності

Антимікробну дію синтезованих речовин визначали мікрометодом, який передбачав підготовку двократних серійних розведень за допомогою мікротитратора Такачі на двох тест-культурах мікроорганізмів (грампозитивних та грамнегативних) в одноразових полістирольних планшетах.

Приготовленими 4-годинними бульйонними тест-культурами *E.coli* та *S.aureus* концентрації  $10^5$  мікробних тіл в 1 мл наповнювали полістирольні планшети за допомогою мікротитратора

Такачі. З досліджуваних речовин (в концентрації 1000 мкг/мл) готували двократні серійні розведення (від 500 мкг/мл до 7,8 мкг/мл). Посіви інкубували при 37°C впродовж 18-24 год, після чого візуально враховували наявність чи відсутність росту мікроорганізмів. Експеримент проводили тричі.

За мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБСК) приймали те найменше розведення досліджуваної речовини, в присутності якого відбувалось пригнічення росту тест-культури мікроорганізму. Її виражали числовим значенням розведення активного субстрату.

Висіванням вмісту луночок планшети, в яких не спостерігалось росту, на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК).

Як контроль використовували відомий антимікробний препарат етоній.

#### Висновки

1. Розроблено метод одержання нових 5-арил-аміно-3-(4-піразоліл)-1,2,4-тіадіазолів, який базується на циклоконденсації 4-піразоліламідоксимів із арилізотіоціанатами.

2. Встановлено, що синтезовані сполуки виявляють помірну антимікробну дію.

#### Література

1. Pat. US 2005004094 A1. – Publ. 14.07.05 // <http://espacenet.com>.
2. Pat. WO 2005121110 A1. – Publ. 22.12.05 // <http://espacenet.com>.
3. Pat. WO 2012062210 A1. – Publ. 18.05.12 // <http://espacenet.com>.
4. Bonnet H., Flanagan J.U., Chan D.A. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19. – P. 3347-3356.
5. Van Mij Wijk-Koezen J.E., Timmerman H., Volinga R.C. // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44. – P. 749-762.
6. Jung K-Y., Kim S-K., Gao Z-G. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12. – P. 613-623.
7. Pan K., Scott M.K., Lee D.H.S. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – P. 185-192.
8. Pat. US 2010144756A1. – Publ.10.06.10. // <http://espacenet.com>.
9. Pat. US 2012122907A1. – Publ.17.05.12. // <http://espacenet.com>.
10. Вовк М.В., Братенко М.К., Черноус В.О. 4-Функціональнозаміщені піразоли. – Чернівці: Прут, 2008. – 287 с.
11. Franz J.E., Dhingra O.P. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / T.P.Potts. – New York.: Pergamon, 1984. – 6. – P. 463-511.
12. Tiemann F. // *Chem. Ber.* – 1891. – Vol. 24. – P. 369.
13. Братенко М.К., Панасенко Н.В., Вовк М.В. // *Наук. вісник Чернівецького ун-ту. Сер. хім.* – 2012. – Vol. 60б. – С. 19-23.
14. Ergenç N., Durgun B., Otük G. // *Pharmazie.* – 1992. – Vol. 47, №7. – P. 495-498.

Надійшла до редакції 11.01.2013 р.