

УДК 547

МОДИФІКАЦІЇ 4-АМІНОАНТИПІРИНУ: СИНТЕЗ ТІОСЕЧОВИНИ ТА АЗОЛЬНИХ ПОХІДНИХ

Д. Закопайло , М. Тупичак , Н. Походило* 

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: nazariy.pokhodylo@lnu.edu.ua

Розроблено ефективні методи функціоналізації 4-аміноантипірину з метою створення нових похідних із потенційною біологічною активністю. Реалізовано селективний синтез монозаміщеної тіосечовини через бензоїлізотіоціанат та показано її реакційну здатність у циклізації за Ганчем для синтезу тіазолів. Синтезовано 1,2,3-тріазольне та тетразольне похідні 4-аміноантипірину. Отримані результати демонструють нові можливості хімічної модифікації 4-аміноантипірину та відкривають перспективи його подальшого використання у дизайні біологічно активних сполук.

Ключові слова: 4-аміноантипірин, тіосечовина, азоли, тетразол, 1,2,3-тріазол.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6701.149>

1. Вступ

4-Аміноантипірин вперше синтезовано наприкінці XIX століття Фрідріхом Штольцем і Людвігом Кнорром та представлено на фармацевтичному ринку як жарознижувальний засіб [1]. Ця сполука відома своїм широким спектром фармакологічних властивостей, зокрема протизапальною та анальгетичною дією. Проте, попри високу терапевтичну ефективність [2], сучасні дослідження виявили можливі токсикологічні ефекти, зокрема взаємодію з білками крові, антиоксидантними ферментами та вплив на функції нирок [3–5].

З метою розширення можливостей терапевтичного використання та зниження побічних ефектів 4-аміноантипірин активно застосовують у стратегіях біологічно орієнтованого синтезу (Biology-Oriented Synthesis – BIOS) [6], яку у варіації називають біологічно орієтованим синтезом ліків (Biology-Oriented Drug Synthesis – BIODS). Ця концепція передбачає здійснення простих хімічних перетворень відомих лікарських сполук для отримання нових похідних із покращеними або різноманітнішими фармакологічними властивостями.

Важливою перевагою 4-аміноантипірину є наявність активної ароматичної аміногрупи, що забезпечує широкі можливості для синтетичних модифікацій. Унаслідок цього останніми роками синтезовано низку нових похідних цієї сполуки та досліджено їхню біологічну активність.

Одним із найбільш ефективних й водночас простих шляхів модифікації є реакція конденсації аміногрупи з альдегідами з утворенням азометинових сполук (основ Шифа). Для прикладу, нещодавно низку нових шифових основ 4-аміноантипірину було синтезовано, охарактеризовано та досліджено

щодо антимікробної та ДНК-розщеплювальної дії (протиракової активності) (Схема 1, шлях А) [7]. Інші шифові основи, одержані конденсацією 4-аміноантипірину з різними коричними альдегідами, проявили антимікробну активність щодо декількох клінічних штамів бактерій і грибів, включно з біоплівкоутворювальними ізолятами. Одна з таких сполук продемонструвала високу антибактеріальну дію з мінімальною інгібуючою концентрацією (MIC) 15,6 μM проти *Enterobacter gergoviae*, а три інші проявили антифунгальну активність щодо *Candida albicans* [8]. Синтезовані нові азо-шифові ліганди на основі 2-гідрокси-3-метокси-5-(фенілдіазеніл)бензальдегіду та 4-аміноантипірину продемонстрували значну антибактеріальну, антиоксидантну й протизапальну активність [9]. У праці [10] низку шифових похідних 4-аміноантипірину було протестовано *in vitro* щодо антимікробної, антиоксидантної та цитотоксичної активності, а також оцінено *in silico*.

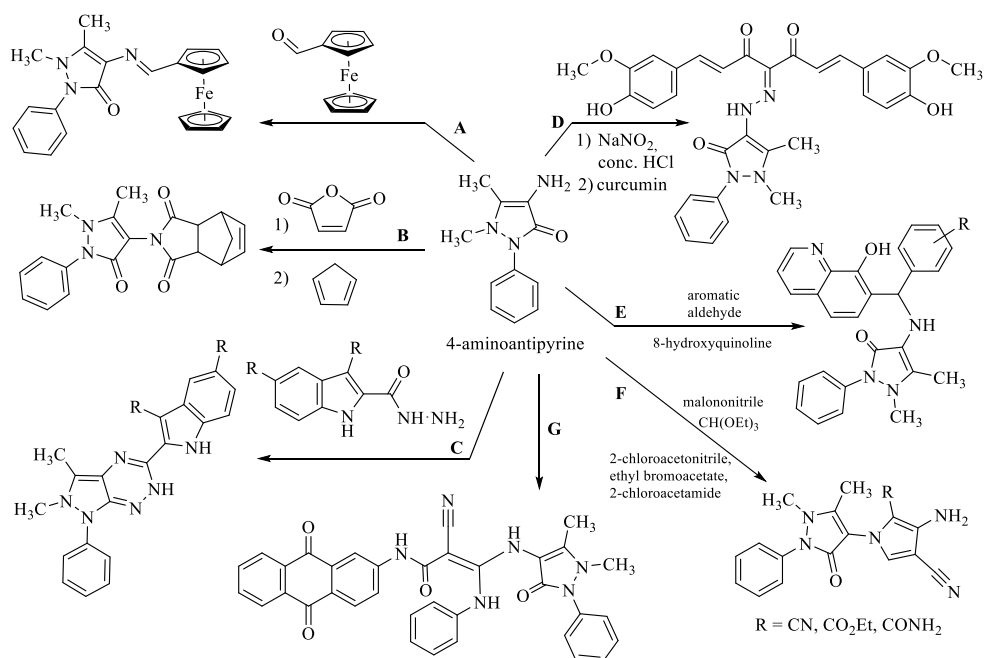


Схема 1. Вибрані шляхи модифікації 4-аміноантипірину
Scheme 1. Selected pathways for the modification of 4-aminoantipyrine

Перспективним напрямом є синтез норборненових похідних 4-аміноантипірину, одержаних у реакції Дільса–Альдера (Схема 1, шлях В). З'ясовано, що такі сполуки індукують пошкодження ДНК і клітинну загибель, а в комбінації з комерційними препаратами мають хіміопротективний ефект [11]. Раніше подібні норборненові похідні було запропоновано як потенційні нестероїдні протизапальні агенти [12].

Серія нових похідних 5-(3,5-дизаміщених-1H-індол-2-іл)-2,3-диметил-1-феніл-2,6-дигідро-1H-піразоло[4,3-e][1,2,4]тріазинів, синтезованих з 4-аміноантипірину в кислому середовищі (Схема 1, шлях С), показала виражену антибактеріальну, протигрибкову та протитуберкульозну дію щодо *M. tuberculosis* [13].

Модифікації 4-аміноантипірину шляхом алкілювання бензил- або пропаргілбромідом дали змогу отримати N,N' -дизаміщені похідні. Алкілюванням двома молями бензилброміду за допомогою ультразвукової та мікрохвильової активації одержано сполуки, які були досліджені на антилейшманіальну активність та клітинну цитотоксичність, продемонструвавши значну активність *in vitro* [14]. В іншому дослідженні введення пропаргілових фрагментів дало можливість застосувати “клік”-підхід для синтезу флуоресцентного зонда (АРТ). Структура зонда містила дві бензильні групи як флуорофори, сполучені з ядром антипірину через 1,2,3-триазольні фрагменти [15].

Іншим перспективним напрямом є використання діазосполук на основі 4-аміноантипірину. Так, реакція діазосполучення з куркуміном у піридині дала арилгідразони (Схема 1, шлях D) з вираженою антиоксидантною та антибактеріальною активністю [16].

Трикомпонентною реакцією Бетті за участю 4-аміноантипірину, ароматичного альдегіду та 8-гідроксихіноліну одержано нові похідні з високим виходом (92–95 %) за кімнатної температури (Схема 1, шлях E), що проявили протизапальну та антигельмінтну активність [17].

Також 4-аміноантипірин використовували як вихідний реагент у синтезі піразолонових похідних із пірольним фрагментом, за методом синтезу піролів Торпа-Ціглера (Схема 1, шлях F), активних проти клітин раку молочної залози MCF7 [18].

Реакцією кетену N,S -ацеталу з 4-аміноантипірином одержано піразольні похідні (Схема 1, шлях G) з вираженою антифунгальною активністю проти *Alternaria solani* [19].

Ацилюванням 4-аміноантипірину хлорангідридами ароматичних кислот синтезовано низку флуоресцентних похідних із цитотоксичною дією проти клітин раку шийки матки [20, 21].

Взаємодія метил-2-ізотіоціанатобензоату з 4-аміноантипірином привела до утворення нових похідних хіназоліну з піразольним фрагментом, які проявили *in vitro* найвищу протипухлинну активність щодо клітин саркоми Ерліха [22].

2. Результати досліджень та їх обговорення

Раніше ми показали, що тіосечовини є зручними реагентами, зокрема у синтезі тіазолідинонів [23]. Проте, попри значну кількість робіт, присвячених синтезу дизаміщених тіосечовин, одержаних з 4-аміноантипірину та ізотіоціанатів, зокрема для створення потенційних протипухлинних агентів [24–26], можливість отримання монотіосечовин залишалась невизначеною.

З огляду на це, ми реалізували відомий підхід до синтезу монозаміщених тіосечовин через ацилізотіоціанати. Для цього до бензоїлхлориду під час охолодження та перемішування додавали розчин роданіду амонію в ацетоні. Після завершення реакції утворення бензоїлізотіоціанату до отриманої суспензії додавали 4-аміноантипірин і кип'ятили реакційну суміш протягом двох годин, контролюючи перебіг реакції методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) за зникненням вихідного 4-аміноантипірину. Після завершення реакції суміш виливали у воду, утворений осад відфільтровували та піддавали лужному гідролізу. Після доведення рН середовища до слаболужного з розчину осаджувалася цільова 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)тіосечовина **4** з хорошим загальним виходом. Будову сполуки **4** підтверджено методом ^1H ЯМР спектроскопії (Схема 2).

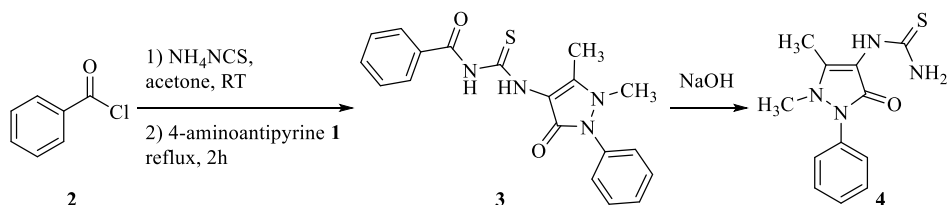


Схема 2. Синтез тиосечовини **4**
Scheme 2. Synthesis of thiourea **4**

Для підтвердження реакційної здатності одержаної тиосечовини у реакціях циклізації за Ганчем з метою синтезу тiazолів тиосечовину **4** введено в реакцію з бромометаноном **5**, у результаті чого ізольовано практично кількісно тiazолієву сіль **6** (Схема 3).

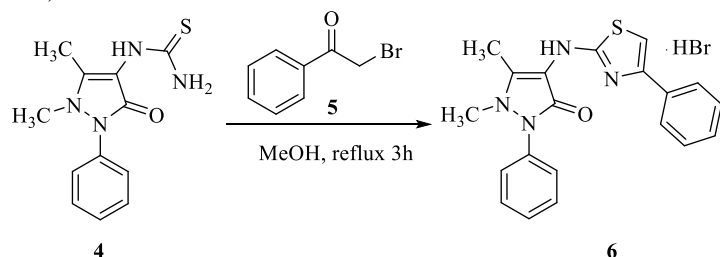


Схема 3. Синтез тiazолу **6**
Scheme 3. Synthesis of thiazole **6**

Серед різноманітних підходів особливу увагу ми зосередили на модифікації 4-аміноантипірину шляхом введення азольних фрагментів, зокрема 1,2,3-триазольного та тетразольного. З цієї метою спочатку було проведено реакцію діазотування, у результаті якої аміногрупу перетворено на азидофункцію. Як відомо, такі органічні азиди є термодинамічно нестабільними та потенційно вибухонебезпечними сполуками. Тому без додаткового очищення азид **7** було безпосередньо введено у реакцію з 2-(бензо[*d*]тiazол-2-іл)ацетонітрилом **8** (Схема 4). Варто відмітити, що зазначений ацетонітрил **8** характеризується високою реакційною здатністю та раніше використовувався нами як "пастка" для азидів [27]. У цьому випадку реакція також проходила майже миттєво, з утворенням кількісного виходу цільового 5-аміно-1,2,3-триазолу **9**.

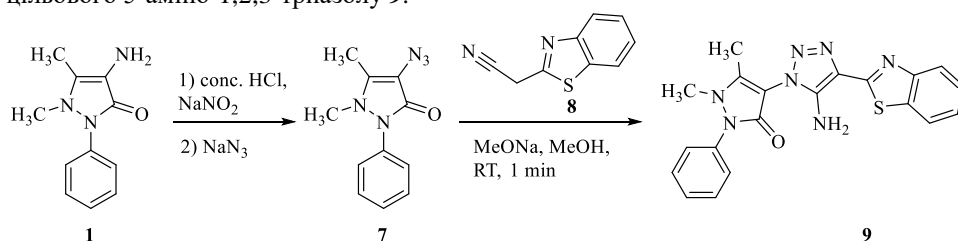


Схема 4. Синтез 5-аміно-1,2,3-триазолу **9**
Scheme 4. Synthesis of 5-amino-1,2,3-triazole **9**

Для одержання тетразольного похідного ми використали зручний метод перетворення аміногрупи за участю ортоестерів та азиду натрію [28] (Схема 5). З'ясовано, що реакція відбувається з хорошим виходом цільового тетразолу **10**. Отриманий тетразол охарактеризовано за допомогою ^1H ЯМР спектроскопії. Виявлено, що сполука існує у формі двох стабільних ротамерів, про що свідчить подвоєння сигналів у спектрі.

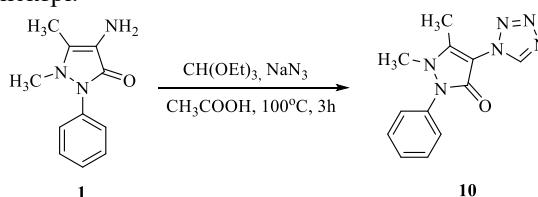


Схема 5. Синтез тетразолу **10**
Scheme 5. Synthesis of tetrazole **10**

3. Висновки

Розроблено ефективні методи функціоналізації 4-аміноантипірину. Запропоновано селективний синтез монозаміщеної тіосечовини **4** через бензоїлзотіоціанат, структуру якої підтверджено методом ^1H ЯМР спектроскопії. Реакційну здатність тіосечовини підтверджено реакцією циклізації за Ганчем, що дало змогу отримати тіазолієву сіль з майже кількісним виходом. Синтезовано 1,2,3-триазольне похідне реакцією нового азиду на основі 4-аміноантипірину з 2-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)ацетонітрилом, а також тетразольну сполуку шляхом перетворення аміногрупи ортоестерами та азидом натрію. Виявлено існування останньої у формі двох стабільних ротамерів.

Отримані результати розширюють можливості цілеспрямованої модифікації 4-аміноантипірину для створення нових потенційно біологічно активних сполук.

4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ^1H ЯМР записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц, розчинник $\text{DMSO-}d_6$. Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Мас-спектри записано на приладі Agilent 1100 серії LC/MSD з режимом іонізації API-ES/APCI.

1-(1,5-Диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)тіосечовина 4. До охолодженого розчину 0,90 г (0,012 моль) роданіду амонію в 15 мл ацетону за інтенсивного перемішування повільно додають 1,3 мл (0,01 моль) бензоїлхлориду. Реакційна суміш самочинно нагрівається з утворенням білого осаду. До отриманої суспензії додають розчин 2,03 г (0,01 моль) 4-аміноантипірину в ацетоні та кип'ятять протягом двох годин. Після охолодження реакційну суміш виливають у холодну воду. Утворений осад відфільтровують та промивають водою. Отриману проміжну бензоїлтіосечовину піддають гідролізу, нагріваючи з розчином 1,5 г NaOH у 15 мл води до повного розчинення осаду (протягом 1 год). Гарячий розчин нейтралізують розведеною хлоридною кислотою до слаболужної реакції за лакмусовим індикатором. Після охолодження осад цільової тіосечовини **4** відфільтровують і промивають невеликою кількістю холодної води. Вихід 78 %. Білий кристалічний порошок. $T_{\text{пл}} = 221\text{--}223$ °С. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.64 (с, 1H, NH),

7.81 та 7.24 (ш.с, 1H, NH₂), 7.47 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H, ArH), 7.37–7.14 (м, 3H, ArH), 7.81 3.07 (с, 3H, NCH₃), 2.10 (с, 3H, CH₃). Мас-спектр (EI), m/z : 263 [M+H⁺]. Знайдено, 7.81 %: C, 54.88; H, 5.42; N, 21.29. Обчислено для C₁₂H₁₄N₄OS: C, 54.94; H, 5.38; N, 21.36.

2-((1,5-Диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)аміно)-4-фенілтіазол-3-ій бромід 6. До розчину тіосечовини **4** 0,262 г (0,001 моль) в 25 мл метанолу додають бромацетофенон 0,199 г (0,001 моль) та кип'яють протягом 3 год. Після цього суміш концентрують до 5 мл і дають охолонути. Утворені кристали солі фільтрують і висушують під вакуумом. Вихід 93 %. Білий кристалічний порошок. $T_{пл.} = 272\text{--}275$ °C (з розкладанням). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 9.80 (с, 1H, NH), 7.75 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, ArH), 7.53 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, ArH), 7.47–7.29 (м, 6H, ArH), 7.24 (с, 1H, CH), 3.17 (с, 3H, NCH₃), 2.29 (с, 3H, CH₃). Мас-спектр (EI), m/z : 363 [M+H⁺-Br]. Знайдено, %: C, 54.10; H, 4.35; N, 12.60. Обчислено для C₂₀H₁₉BrN₄OS: C, 54.18; H, 4.32; N, 12.64.

4-[5-Аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1H-1,2,3-тріазол-1-іл]-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он 9. Розчиняють 1,01 г (0,005 моль) 4-аміноантипірину в надлишку хлоридної кислоти (4 мл). Охолоджують до 0 °C і за інтенсивного перемішування прикрапають охолоджений розчин 0,345 г (0,005 моль) натрій нітрити у мінімальній кількості води. Температурний інтервал реакції діазотування становить 0–5 °C. Одержаний розчин хлориду арендіазонію охолоджують до –5 °C та повільно за інтенсивного перемішування прикрапають розчин 0,325 г (0,005 моль) натрій азиду в 1 мл води. Температуру підтримують нижче 7 °C. Після додавання натрій азиду суміш витримують ще 1 год за кімнатної температури. Утворений осад азиду відфільтровують, промивають великим об'ємом крижаної води до нейтральної реакції промивних вод і сушать в темному прохолодному місці. Вихід 0,94 г (82%). Готують розчин 0,1 г натрію в 1 мл метанолу. Додають до розчину за інтенсивного перемішування 0,70 г (0,004 моль) 2-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)ацетонітрил **8** та азид **6** 0,92 г (0,004 моль). Перемішують за кімнатної температури до утворення осаду. Осад відфільтровують і очищують перекристалізацією. Вихід 1,48 г (92 % у розрахунку на азид). Білий порошок. $T_{пл.} = 234\text{--}237$ °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 7.97 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, NBth-7), 7.91 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, NBth-4), 7.55 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, NPh-3,5), 7.81 7.45 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, NPh-2,6), 7.40 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, NBth-6 + NBth-5), 7.33 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, NPh-4), 7.81 6.71 (с, 2H, NH₂), 3.35 (с, 3H, NCH₃), 2.32 (с, 3H, CH₃). Мас-спектр (CI), m/z (%): 404 (100 %) [M+H⁺]. Знайдено, %: C, 59.50; H, 4.28; N, 24.25. Обчислено для C₂₀H₁₇N₇OS: C, 59.54; H, 4.25; N, 24.30.

1,5-Диметил-2-феніл-4-(1H-тетразол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он 10. До суспензії 1,01 г (0,005 моль) 4-аміноантипірину **1** і 0,39 г натрій азиду в 2,5 мл етилортоформиату додають за перемішування 4 мл оцтової кислоти та нагрівають протягом 4 год при 95–100 °C. Після цього реакційну суміш охолоджують та додають 0,7 мл концентрованої хлоридної кислоти, утворений осад фільтрують. Фільтрат упарюють у вакуумі, залишок перекристалізують із 2-пропанолу. Вихід 1,01 г (79 %). Білі кристали. $T_{пл.} = 135\text{--}136$ °C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 9.551 та 9.547 (ротамери, с, 1H, CH_{тетразол}), 7.551 та 7.547 (ротамери, т, $J = 7.0$, 2H, ArH), 7.45–7.39 (м, 3H, ArH), 3.346 та 3.343 (ротамери, с, 3H, NCH₃), 2.460 та 2.456 (ротамери, с, 3H, CH₃). Мас-спектр (CI), m/z (%): 257 (100 %) [M+H⁺]. Знайдено, %: C, 56.20; H, 4.75; N, 32.75. Обчислено для C₁₂H₁₂N₆O: C, 56.24; H, 4.72; N, 32.79.

5. Подяка

Роботу підтримано фінансово Міністерством освіти і науки України та фондом Simons Foundation (SFI-PD-Ukraine-00014574).

1. *Schadewaldt H.* 100 Years of Pyrazolone Drugs // *Agents and Actions Supplements.* 1986. Vol. 19. P. 341–355.
2. *Cunha S., Oliveira S. M., Rodrigues Jr M. T.* et al. Structural studies of 4-aminoantipyrine derivatives // *J. Mol. Struct.* 2005. Vol. 752, Iss. 1–3. P. 32–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2005.05.016>
3. *Teng Y., Liu R., Yan S.* et al. Spectroscopic Investigation on the Toxicological Interactions of 4-Aminoantipyrine With Bovine Hemoglobin // *J. Fluoresc.* 2010. Vol. 20, No. 1. P. 381–387. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10895-009-0543-2>
4. *Teng Y., Liu R.* Insights into Potentially Toxic Effects of 4-Aminoantipyrine on the Antioxidant Enzyme Copper–Zinc Superoxide Dismutase // *J. Hazard. Mater.* 2013. Vol. 262. P. 318–324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.08.047>
5. *Blaser L. S., Duthaler U., Bouitbir J.* et al. Comparative Effects of Metamizole (Dipyrone) and Naproxen on Renal Function and Prostacyclin Synthesis in Salt-Depleted Healthy Subjects // *Front. Pharmacol.* 2021. Vol. 12. Art. 620635. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.620635>
6. *Wilk W., Zimmermann T. J., Kaiser M., Waldmann H.* Principles, Implementation, and Application of Biology-Oriented Synthesis (BIOS) // *Biol. Chem.* 2010. Vol. 391, No. 5. DOI: <https://doi.org/10.1515/bc.2010.013>
7. *Erbaş A., Dikim S., Arslan F.* et al. Schiff Bases from 4-Aminoantipyrine: Investigation of Their In Silico, Antimicrobial, and Anticancer Effects and Their Use in Glucose Biosensor Design // *Bioinorg. Chem. Appl.* 2025. Vol. 2025, No. 1. Art. 2786064. DOI: <https://doi.org/10.1155/bca/2786064>
8. *Aguilar-Llanos E., Carrera-Pacheco S. E., González-Pastor R.* et al. Crystal Structure, Hirshfeld Surface Analysis, and Biological Activities of Schiff-Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine // *ACS Omega.* 2023. Vol. 8, No. 45. P. 42632–42646. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05372>
9. *Kasare M. S., Dhavan P. P., Shaikh A. H. I.* et al. Novel Schiff Base Scaffolds Derived from 4-Aminoantipyrine and 2-Hydroxy-3-Methoxy-5-(Phenyldiazenyl)benzaldehyde // *J. Mol. Recognit.* 2022. Vol. 35, No. 9. Art. e2976. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmr.2976>
10. *Teran R., Guevara R., Mora J.* et al. Characterization of Antimicrobial, Antioxidant, and Leishmanicidal Activities of Schiff Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine // *Molecules.* 2019. Vol. 24, No. 15. Art. 696. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24152696>
11. *Oliveira R. J., da Silveira I. O. M. F., das Neves S. C.* et al. ZIM, a Norbornene Derived from 4-Aminoantipyrine, Induces DNA Damage and Cell Death // *Chem. Res. Toxicol.* 2022. Vol. 36, No. 1. P. 66–82. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00275>
12. *da Silveira I. O., Moslavés I. S., Müller J. A.* et al. Design, Synthesis and In Vivo Evaluation of 1,4-Dioxo-2-Butenyl Aryl Amine Derivatives as a Promising Anti-Inflammatory Drug Prototype // *Bioorg. Chem.* 2022. Vol. 124. Art. 105754. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105754>

13. *Basavarajaiah S. M., Nagesh G. Y., Javeed M.* et al. Synthesis, Spectral Analysis, DFT Calculations, Biological Potential and Molecular Docking Studies of Indole-Appended Pyrazolo-Triazine // *Mol. Divers.* 2023. Vol. 27, No. 2. P. 679–693. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10448-y>
14. *Choudhary M. I., Rizvi F., Siddiqui H.* et al. Microwave Assisted Biology-Oriented Drug Synthesis of New N,N'-Disubstituted Benzylamine Analogues of 4-Aminoantipyrine Against Leishmaniasis // *Bioorg. Chem.* 2022. Vol. 120. Art. 105621. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105621>
15. *Singh G., Lal B., Singh R.* et al. Ampyrone-Appended 1,2,3-Triazole as Selective Fluorescent Cu(II) Ion Sensor: DFT and Docking Findings // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2023. Vol. 302. Art. 123163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.123163>
16. *Emam D. R., Alhajoj A. M., Elattar K. M.* et al. Synthesis and Evaluation of Curcuminoid Analogues as Antioxidant and Antibacterial Agents // *Molecules.* 2017. Vol. 22, No. 6. 971. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22060971>
17. *Mohanram I., Meshram J.* Synthesis and Biological Activities of 4-Aminoantipyrine Derivatives Derived from Betti-Type Reaction // *Int. Sch. Res. Notices.* 2014. Vol. 2014, No. 1. Art. 639392. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/639392>
18. *Ghorab M. M., El-Gazzar M. G., Alsaïd M. S.* Synthesis, Characterization and Anti-Breast Cancer Activity of New 4-Aminoantipyrine-Based Heterocycles // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15, No. 5. P. 7539–7553. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms15057539>
19. *Gouda M. A., Berghot M. A., Shoeib A. I., Khalil A. M.* Synthesis and Antimicrobial Activity of New Anthraquinone Derivatives Incorporating Pyrazole Moiety // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45, No. 5. P. 1843–1848. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.021>
20. *Premnath D., Enoch I. V., Selvakumar P. M.* et al. Design, Synthesis, Spectral Analysis, *In vitro* Anticancer Evaluation and Molecular Docking Studies of Some Fluorescent 4-Amino-2,3-Dimethyl-1-Phenyl-3-Pyrazolin-5-One Derivatives // *Interdiscip. Sci.* 2017. Vol. 9, No. 1. P. 130–139. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12539-015-0138-3>
21. *Premnath D., Selvakumar P. M., Ravichandiran P.* et al. Synthesis and Spectroscopic Characterization of Fluorescent 4-Aminoantipyrine Analogues: Molecular Docking and *In vitro* Cytotoxicity Studies // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2016. Vol. 153. P. 118–123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.08.008>
22. *Ghorab M. M., Barakat S. E. S., Saker H. M., Abd Rabo M. M.* Synthesis and Antitumor Activity of Some Novel Quinazoline Derivatives Bearing the Biologically Active Thione Moiety // *Arzneimittelforschung.* 2006. Vol. 56, No. 9. P. 665–670. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296769>
23. *Tsialkovskiy V., Matiychuk V., Obushak M., Pokhodilo N.* Synthesis of 2,3-disubstituted 5-R-benzyl-4-thiazolidinones // *Visnyk Lviv. Univ. Ser. Chem.* 2003. Iss. 43. P. 165–169.
24. *Ghorab M. M., Alsaïd M. S., El-Gaby M. S.* et al. Biological Evaluation of Some New N-(2,6-Dimethoxypyrimidinyl)thioureido Benzenesulfonamide Derivatives as Potential Antimicrobial and Anticancer Agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 124. P. 299–310. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.060>

25. Abbas S. Y., El-Sharief M. A. S., Basyouni W. M. et al. Thiourea Derivatives Incorporating a Hippuric Acid Moiety: Synthesis and Evaluation of Antibacterial and Antifungal Activities // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 64. P. 111–120.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.002>
26. Abbas S. Y., Al-Harbi R. A., El-Sharief M. A. S. Synthesis and Anticancer Activity of Thiourea Derivatives Bearing a Benzodioxole Moiety with EGFR Inhibitory Activity, Apoptosis Assay and Molecular Docking Study // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 198. Art. 112363. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112363>
27. Pokhodylo N. T., Matychuk V. S., Obushak M. D. Synthesis of 1H-1,2,3-Triazole Derivatives by the Cyclization of Arylazides with 1-(1,3-Benzothiazol-2-yl)acetone, 1,3-Benzothiazol-2-ylacetonitrile and (4-Aryl-1,3-Thiazol-2-yl)acetonitrile // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2009. Vol. 45, No. 4. P. 483–488.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-009-0287-6>
28. Pokhodylo N. T., Shyuka O. Ya., Matychuk V. S., Obushak M. D. New Convenient Strategy for Annulation of Pyrimidines to Thiophenes or Furans via the One-Pot Multistep Cascade Reaction of 1H-Tetrazoles with Aliphatic Amines // *ACS Comb. Sci.* 2015. Vol. 17, No. 7. P. 399–403. DOI: <https://doi.org/10.1021/co5001376>

MODIFICATIONS OF 4-AMINOANTIPYRIN: SYNTHESIS OF THIOUREA AND AZOLE DERIVATIVES

D. Zakopaylo, M. Tupyachak, N. Pokhodylo*

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: mykola.tupyachak@lnu.edu.ua

4-Aminoantipyrine is a well-known pyrazolone derivative that has attracted significant scientific interest due to its broad spectrum of pharmacological properties, including anti-inflammatory, analgesic, and antimicrobial effects. Owing to the presence of a reactive aromatic amino group, this compound represents a versatile platform for the design of new bioactive molecules through various synthetic modifications. The structural flexibility of 4-aminoantipyrine enables its incorporation into different heterocyclic systems and facilitates the creation of derivatives with enhanced or diversified biological profiles.

Over the past decade, numerous chemical transformations of 4-aminoantipyrine have been explored, including condensation with aldehydes to produce Schiff bases, Diels–Alder reactions yielding norbornene derivatives, alkylation, acylation, and coupling with diazo compounds or isothiocyanates. These modifications have provided access to a wide range of compounds exhibiting antibacterial, antifungal, antioxidant, antitumor, and anti-inflammatory activity. In this context, 4-aminoantipyrine serves not only as a pharmacophore but also as a key intermediate for the construction of novel heterocyclic systems with potential therapeutic relevance.

In our work, we focused on the selective functionalization of 4-aminoantipyrine aimed at obtaining new heterocyclic derivatives with potential biological activity. A convenient and efficient route to monothioureas was developed using acyl isothiocyanates as intermediates. The reaction of 4-aminoantipyrine with benzoylisothiocyanate under mild conditions afforded 1-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)thiourea in good yield. The reactivity of the obtained thiourea was further demonstrated in a cyclization reaction with bromoacetophenone, leading almost quantitatively to a thiazolium salt. This transformation confirmed the high synthetic potential of 4-aminoantipyrine-based thioureas as precursors for thiazole-containing heterocycles.

Further investigations were directed toward the introduction of azole fragments into the 4-aminoantipyrene structure, particularly 1,2,3-triazole and tetrazole rings. For this purpose, a diazotization reaction was carried out, converting the amino group into an azido function. The generated organic azide, though thermally unstable, was efficiently trapped in a reaction with 2-(benzothiazol-2-yl)acetonitrile, providing the corresponding 5-amino-1,2,3-triazole derivative in nearly quantitative yield. This approach proved to be a convenient and safe method for constructing fused triazole systems based on the 4-aminoantipyrene core.

In addition, a tetrazole derivative was synthesized by transforming the amino group with orthoesters in the presence of sodium azide. The reaction proceeded smoothly, affording the target compound in high yield. Spectroscopic analysis revealed that the obtained tetrazole exists as two stable rotamers, as indicated by the duplication of the characteristic proton and methyl group signals in the ^1H NMR spectrum. The existence of rotameric forms suggests conformational stability and potential for distinct intermolecular interactions, which may influence the biological behavior of these molecules.

The synthetic pathways developed in this work represent efficient and selective methods for the introduction of sulfur- and nitrogen-containing heterocycles into the 4-aminoantipyrene framework. The formation of thiourea, thiazole, triazole, and tetrazole derivatives demonstrates the broad chemical versatility of this scaffold and its suitability for designing novel pharmacologically relevant molecules. The obtained results confirm that 4-aminoantipyrene can serve as a valuable building block for constructing multifunctional heterocyclic systems with potential antimicrobial, anti-inflammatory, and cytotoxic properties.

Keywords: 4-aminoantipyrene, thiourea, azoles, tetrazole, 1,2,3-triazole.

Стаття надійшла до редколегії 15.11.2025

Після доопрацювання 30.01.2026

Прийнята до друку 12.02.2026

Оприлюднена онлайн 29.05.2026