

Institut für Pharmazeutische Chemie<sup>1</sup>, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Zentrum für Medizin und Naturwissenschaften<sup>2</sup>, Forschungszentrum Borstel, Germany

## **N<sup>1</sup>-Hetarylcarbonylsubstituierte Amidrazone und 3,5-disubstituierte 1,2,4-Triazole als potentielle antimycobakterielle Wirkstoffe**

D. RANFT<sup>1</sup>, G. LEHWARK-YVETOT<sup>2</sup>, K.-J. SCHAPER<sup>2</sup> and A. BÜGE<sup>1</sup>

*Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H. Oelschläger, Jena, zum 80. Geburtstag gewidmet*

Die Hydrazone **1a** und **2a** sind als antimycobakteriell wirksame Agenzien beschrieben [1, 2]. Für **1a** wurde eine Inhibition der mycobakteriellen Ribonucleotidreduktase gezeigt [3]. Von den formal abgeleiteten Amidrazonen **1b** und **2b** zeigt lediglich **2b** antimycobakterielle Aktivität [4].

Das eingesetzte Benzothiazol-2-carbonsäurehydrazid wurde durch Hydrazinolyse des aus 2-Aminothiophenol und Oxalsäurediethylester zugänglichen Benzothiazol-2-carbonsäureethylesters dargestellt [5].

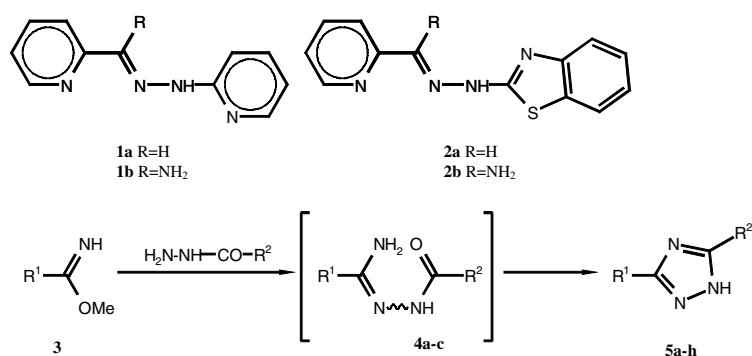
Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, durch Umsetzung der Imidester **3** mit Hetarylcarbonylhydraziden die strukturell ähnlichen N<sup>1</sup>-hetarylcarbonylsubstituierten Amidrazone **4** darzustellen. Diese sollten durch intramolekulare Cyclisierung in die 3,5-Dihetaryl-1,2,4-triazole **5** überführt werden. **5f** und **5h** wurden bereits als potentielle Xanthinoxidaseinhibitoren bereits untersucht [6].

In der Mehrzahl der Fälle ließen sich die angestrebten N<sup>1</sup>-Hetarylcarbonylamidrazone **4** jedoch nicht isolieren sondern bildeten mit dem Lösungsmittel gelartige Intermediate welche bei höherer Temperatur ebenfalls zu den 3,5-Dihetaryl-1,2,4-triazolen **5** cyclisierten.

Das Vorliegen eines 2-Protonensingulets und eines 1-Protonensingulets im <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) belegte die in Schema gezeigte Aminohydranonform für die N<sup>1</sup>-Hetarylcarbonylamidrazone **4**. Die im <sup>1</sup>H-NMR charakteristischen NH-Signale der 3,5-Dihetaryl-1,2,4-triazole **5** erschienen bei 14–15 ppm.

Der Einbau eines Carbonylspacers zwischen dem N<sup>1</sup> und dem N<sup>1</sup>-Hetarylsubstituenten führt in jedem Fall zu nicht antimycobakteriell wirksamen Verbindungen (**1b** vs. **4b**, **2b** vs. **4c**). Unter den 3,5-Dihetaryl-1,2,4-triazolen **5** erwiesen sich einige Derivate als mäßig wirksam.

### Schema 1



**Tabelle 1: MHK (µg/ml) der N<sup>1</sup>-hetarylcarbonylsubstituierten Amidrazone 4a–c und 3,5-Dihetaryl-1,2,4-triazole 5a–h [7]**

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	M. tuberculosis H <sub>37</sub> Rv	M. avium SN 304	M. intracellulare SN 403	M. lufu L 209
<b>4a</b> 2-Pyrazinyl-	2-Pyridyl-	>32	>32	>32	16
<b>4b</b> 2-Pyridyl-	2-Pyridyl-	32	>32	32	32
<b>4c</b> 2-Pyridyl-	2-Benzothiazolyl-	>32	>16	>16	>16
<b>5a</b> 2-Chinolyl-	4-Pyridyl-	>32	>32	>32	>32
<b>5b</b> 2-Pyrazinyl-	4-Pyridyl-	>32	>32	>32	>32
<b>5c</b> 2-Pyridyl-	2-Benzothiazolyl-	>16	>16	16	32
<b>5d</b> 2-Pyridyl-	2-Pyridyl-	>32	>32	>32	>32
<b>5e</b> 2-Pyridyl-	3-Pyridyl-	>32	>32	8	>32
<b>5f</b> 2-Pyridyl-	4-Pyridyl-	4	>32	8	>32
<b>5g</b> 2-Pyridyl-1-oxid-	4-Pyridyl-	>32	>32	>32	>32
<b>5h</b> 2-Thienyl-Isonicotinsäurehydrazid	4-Pyridyl-	8	>32	>32	>32
		0-0,08	16	4	4

### Experimenteller Teil

Die Darstellung der Imidester, deren Umsetzung mit Hetarylcarbonylhydraziden und die Bestimmung der MHK erfolgt analog zu einer früheren Mitteilung [4]. Alle Verbindungen wurden elementaranalytisch, massenspektroskopisch und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch charakterisiert [7].

### Literatur

- Schaper, K.-J.; Seydel, J. K.; Rosenfeld, M.; Kazda, J.: *Leprosy Rev.* **57**, 254 (1986)
- Easmon, J.; Grunicke, H.; Heinisch, G.; Hofmann, J.; Langer, T.; Pürstinger, G.: *Sci. Pharm.* **63**, 275 (1995)
- Cory, J. G.; Downes, D. L.; Cory, A. H.; Schaper, K.-J.; Seydel, J.: *Anticancer Res.* **14**, 875 (1994)
- Ranft, D.; Lehwark-Yvetot, G.; Schaper, K.-J.; Büge, A.: *Arch. Pharm.* **330**, 169 (1997)
- Yale, H. L.; Losee, K.; Martins, J.; Holsing, M.; Perry, F. M.; Bernstein, J.: *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1933 (1953)
- Baldwin, J. J.; Kasinger, P. A.; Novello, F. C.; Sprague, J. M.: *J. Med. Chem.* **18**, 895 (1975)
- Ranft, D.: Dissertation, Halle (1999)

Received July 14, 1999

Accepted September 28, 1999

Prof. Dr. A. Büge

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Wolfgang-Langenbeck-Str. 4  
D-06120 Halle