

А.М.ДЕМЧЕНКО, д-р фармацевт. наук, проф., В.О.ЯНЧЕНКО, асистент,
Т.В.ШАТИРКІНА, М.О.ЛОЗИНСЬКИЙ, д-р. хім. наук, акад. НАН України
Чернігівський державний педагогічний університет ім. Т.Г.Шевченка,
Інститут фармакології та токсикології АМН України,
Інститут органічної хімії НАН України

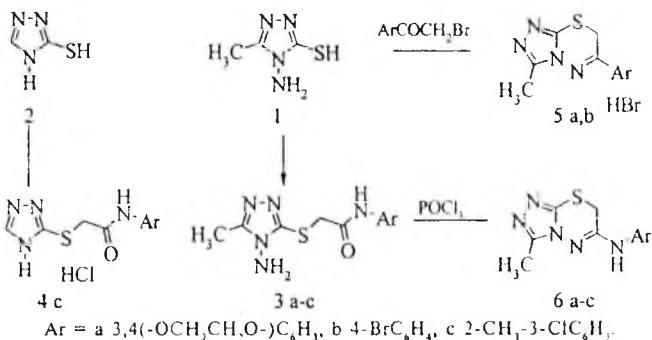
СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-3-ТІОЛУ

Відомо, що неконденсовані похідні *s*-триазолу виявляють досить широкий спектр біологічної дії. У багатьох антимікозних препаратів (флюконазол, вібуназол, альтеконазол, азаконазол, тенаконазол) *s*-триазольне кільце знаходиться у боковому ланцюзі, а триазолзаміщені похідні метану (ворозол і летрозол) пригнічують ріст ракових клітин [8]. 4-Аміно-4*H*-1,2,4-триазоліл-3-тіоли, алкіловані 2-хлор-4,5-дигідроімідазолом та епіхлоргідрином [6] виявляють туберкулостатичну дію. Антимікробну активність знайдено серед продуктів алкілювання 5-*R*-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазоліл-3-тіолів хлорацетонітрилом, метиловим естером монохлороцтової кислоти та їх похідними [9].

Для синтезу нових біологічно активних сполук було проведено алкілювання 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазоліл-3-тіолу (1) і 4*H*-1,2,4-триазоліл-3-тіолу (2) заміщеними α -хлорацетанілідами. Продукти алкілювання перед усім привертають увагу у зв'язку з наявністю в них двох фармакоформних фрагментів, перспективних для фармакологічного скринінгу.

При взаємодії триазолу 1 з заміщеними α -хлорацетанілідами у присутності еквімолярної кількості карбонату калію було отримано ряд заміщених N^1 -арил-2-(4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідів (3 а-с).

Гідрохлорид N^1 -(2-метил-3-хлорфеніл)-2-(4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетаміду (4с) отримано шляхом кип'ятіння в етилацетаті еквімолярних кількостей вихідних синтонів.



Оскільки на основі гетероциклічних *N*-ариламідинів отримано аналгетики нового покоління [1], нами було синтезовано *N*-ариламідинову структуру з 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазинином ядром шляхом внутрішньомолекулярної циклізації N^1 -арил-2-(4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідів під дією хлориду фосфору. Гідроброміди 3-метил-6-арил-7*H*-[1,2,4]триазоло-[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазинів (5 а, б) було одержано нетривалим кип'ятінням еквімолярних кількостей 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазоліл-3-тіолу (1) і відповідного заміщеного феніляцетаміду в етилацетаті.

Будову синтезованих сполук було підтверджено даними ПМР-спектроскопії. Так, для сполук 3 а-с характерною особливістю є наявність двопротонного

розчину гідроокису калію. Кристалічний осад відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із суміші етанол—ДФА.

Висновки

1. На основі N^1 -арил-2-хлорацетамідів синтезовано ряд похідних N^1 -арил-2-(4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетаміду, N^1 -арил-2-(4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетаміду та 3-метил-6-ариламіно-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину.

2. Встановлено, що 3-метил-6-(2-метил-3-хлорфеніл)аміно-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин має високу протизапальну активність і його аналоги є перспективними для подальшого вивчення.

1. Демченко А.М., Бухтиарова Т.А., Назаренко К.Г. и др. // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. — В 2 т. — М.: Иридум-Пресс, 2001. — Т. 1. — С. 291.
2. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. // Фармакология и токсикология. — 1978. — № 4. — С. 497—501.
3. Раевский О.А., Григорьев В.Ю. // Хим.-фармац. журн. — 1999. — Т. 33, № 5. — С. 46—49.
4. Трахтенберг И.М., Шефтель В.О., Опикиенко Ф.А. Проблемы нормы в токсикологии. — М.: Медицина, 1991. — С. 204.
5. Тринус Ф.П., Мохарт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. — К.: Здоров'я, 1975. — С. 239.
6. Eweiss N.F., Bahajaj A.A., Elsherbini E.A. // J. Heterocyclic Chem. — 1986. — Vol. 23. — P. 1451—1558.
7. Hatmi M., Random J., Faili A. et al. // The 8-th Ind. Conference of Prostaglandins and related compounds (Monreal, July 26—31, 1992). — Monreal, 1992. — P. 64.
8. Negwer M. Organic-chemical drugs and their synonyms. — Berlin: Akademie-Verlag, 1987.
9. Szcwowski F., Foks H. // Acta Pol. Pharm. — 1988. — Vol. 45. — P. 465—469.
10. Wood R.L. Animal models in analgesic testing// Analgesics: neurochemical, behavioral and clinical perspectives / Eds: M.Kuhar, J.Pasternak. — New York: Raven Press, 1941. — Vol. 42. — P. 74.

Надійшла до редакції 20.12.2002.

А.М.Демченко, В.О.Янченко, Т.В.Шатыркина, М.О.Лозинский

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-3-ТИОЛА

Синтезирован ряд производных N^1 -арил-2-(4*H*-1,2,4-триазол-3-илтіо)ацетаміда, N^1 -арил-2-(4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтіо)ацетаміда і 3-метил-6-ариламіно-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазина. Определено, что 3-метил-6-(2-хлор-3-метилфеніл)аміно-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин имеет высокую противовоспалительную активность и его аналоги перспективны для дальнейшего изучения.

A.M.Demchenko, V.O.Yanchenko, T.V.Shatyrykina, M.O.Losinsky

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 4*H*-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL DERIVATIVES

SUMMARY

A series of derivatives N^1 -aryl-2-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetamide, N^1 -aryl-2-(4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetamide and 3-methyl-6-aryl-amino-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine have been synthesized. It determined, that 3-methyl-6-(2-chloro-3-methylphenyl)amino-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine has high antiinflammatory activity and its analogues are perspective for further analysis.

