

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**Державний вищий навчальний заклад
«Тернопільський держаний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського»**

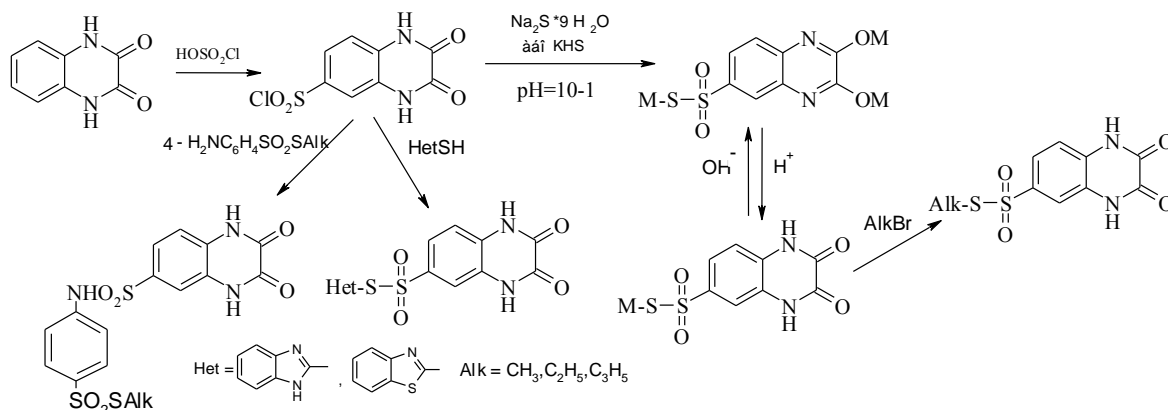
**III Всеукраїнська науково-практична
конференція**

«ХІМІЯ ПРИРОДНИХ СПОЛУК»



30-31 жовтня 2012 року

Тернопіль
«Укрмедкнига»
2012



Будова, склад та індивідуальність синтезованих сполук були підтверджені даними ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопії, методом ТШХ, елементним аналізом.

Для синтезованих сполук проведений скринінг *in silico* програмою *PASS*. Результати здійсненого нами скринінгу вказують на доцільність пошуку серед синтезованих S-естерів ефективних антиартритних і нейрогенних обезболюючих засобів. Крім того деякі S-естери 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідріноксалін-6-тіосульфоїкислоти можуть проявляти ще й антиастматичний, антитромботичний, гіполіпідемічний, протизапальний, протипухлинний та антиостеопорозний ефекти. Для деяких синтезованих сполук проведено експериментальні дослідження цитотоксичної та антивірусної дії.

3-(2-АМІНОФЕНІЛ)-6-R-[1,2,4]ТРИАЗИН-5-ОНИ В РЕАКЦІЯХ ІЗ АЦИЛЮЮЧИМИ АГЕНТАМИ

Воскобойнік О. Ю., Скорина Д. Ю., Коваленко С. І.

Запорізький державний медичний університет

Багатоцентрові органічні реагенти завжди знаходили широке застосування в органічному синтезі в якості ефективних «синтонів». Особливу цінність мають сполуки, що містять декілька однотипних фрагментів, які різняться за своєю реакційною здатністю. До такого класу сполук належать 3-(2-амінофеніл)-6-R-[1,2,4]триазин-5-они – новий клас 1,5-бінуклеофілів, які можуть бути з успіхом використані для формування комбінаторних бібліотек 6-заміщених [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінів. Особливістю будови 3-(2-амінофеніл)-6-R-[1,2,4]триазин-5-онів є наявність двох нуклеофільних центрів, які значно різняться за реакційною здатністю, що, в свою чергу, дозволяє реалізовувати регіоселективну хімічну модифікацію, скеровану на одержання різних цільових продуктів реакції. Одними з найбільш перспективних реагентів, що дозволяють формувати комбінаторні бібліотеки 6-заміщених [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінів на основі [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінів, є ацилюючі агенти, які можуть виступати у якості біелектрофілів.

Метою проведеного дослідження є вивчення реакційної здатності 3-(2-амінофеніл)-6-R-[1,2,4]триазин-5-онів по відношенню до ряду ацилюючих агентів, а саме ангідридів монокарбонових кислот (оцтовий ангідрид, пропіоновий ангідрид), циклічних ангідридів дикарбонових кислот (ангідриди бурштинової, глутарової, фталевої та ендикової кислот) та хлорангідридів карбонових кислот (бензойної та хлороцтової кислот).

Результати показали, що взаємодія 3-(2-амінофеніл)-6-R-[1,2,4]триазин-5-онів із ангідридами монокарбонових кислот у середовищі льодяної оцтової кислоти проходить однозначно та веде до утворення відповідних 3-R-6-алкіл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, які одержані з високими виходами. В той самий час, реакція 3-(2-амінофеніл)-6-R-[1,2,4]триазин-5-онів із циклічними ангідридами має певні особливості. Так, при взаємодії зазначених сполук із бурштиновим та глутаровим ангідридами

відбувається формування піримідинового циклу та утворення відповідних 3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-6-іл)карбонових кислот. Проміжною стадією наведеного перетворення, на нашу думку, є ацилювання первинної ароматичної аміногрупи, що супроводжується розкриттям циклу ангідропохідних кислот. Нажаль, нам не вдалося виділити продукт ацилювання, адже навіть проведення реакції у більш м'яких умовах (використання в якості розчинників пропанолу-2, тетрагідрофурану та діоксану) веде до утворення сумішей вихідних речовин та продуктів циклізації. Взаємодія ж 3-(2-амінофеніл)-6-R-[1,2,4]триазин-5-онів із фталевим та ендиковим ангідридами, на відміну від попереднього перетворення, не призводить до формування триазинохіназолінової системи. Продуктом наведеної реакції, за даними спектральних методів аналізу та РСА, є відповідні циклічні іміди, що ймовірно може бути пояснено нюансами просторової будови зазначених ангідропохідних. Особливістю реакції 3-(2-амінофеніл)-6-R-[1,2,4]триазин-5-онів із хлорангідридами карбонових кислот є необхідність додавання у реакційну суміш речовин основного характеру для зв'язування хлористоводневої кислоти, що виділяється в процесі реакції. Продуктами в даному випадку є відповідні 6-заміщені 3-R-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів.

Структура всіх синтезованих сполук доведена методами ^1H - та ^{13}C -ЯМР-, мас- (ЕУ), ІЧ-, УФ-спектроскопії та рентгеноструктурним аналізом.

Таким чином, описані нами підходи до синтезу похідних [1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолінів можуть бути використані для створення комбінаторних бібліотек з метою проведення скринінгових досліджень на наявність певних видів біологічної дії, що є важливим етапом у пошуку нових потенційних лікарських засобів.

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ В РЯДУ АЛКІЛ- ТА АРИЛСУЛЬФОНІВ 5-((ІНДОЛ-3-ІЛ)МЕТИЛ)-4-МЕТИЛ-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Гоцуля А. С., Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Кучерявий Ю. М., Міколасюк О. О.
Запорізький державний медичний університет

Сульфони добре відомі своїми хіміотерапевтичними властивостями. Дана група біологічно активних речовин знайшла застосування при лікуванні лепри, трахоми, малярії та токсоплазмозу. Останнім часом арил-, діарил- та гетерилпохідні сульфонів активно досліджуються в якості речовин, зданих пригнічувати активність зворотньої транскриптази ВІЛ-1 та вирішувати питання щодо токсичності та стійкості існуючих антиретровірусних препаратів. З іншого боку, значна кількість молекул, до складу яких входить фрагмент 1,2,4-тріазолу, володіє вираженою антимікробною, противірусною, протизапальною, протипухлинною та іншими видами активності. Включення обох цих фрагментів до єдиної молекули може призвести до змін біологічної активності, які було б цікаво дослідити.

Теперішнє дослідження проводилось з метою отримання деяких нових сульфонів, в яких гетерильна частина представлена індольним та 1,2,4-тріазоловим фрагментами. Для досягнення поставленої мети нами було синтезовано 5-((індол-3-іл)метил)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол. В якості вихідної речовини для яких нами було застосовано індол-3-карбовову кислоту з наступним використанням реакцій етерифікації, гідразинолізу, приєднання та подальшою внутрішньомолекулярною циклоконденсацією у лужному середовищі. Цільові тіосульфони отримували шляхом взаємодії тіолів з сульфохлоридами (3-нітробензенсульфохлорид, 4-фторбензенсульфохлорид, 4-хлорбензенсульфохлорид, 4-толуолсульфохлорид та ін.) в основному середовищі.

Усі синтезовані сульфони кристалічні речовини білого кольору, розчинні у спиртах та малорозчинні у воді.