

Т. Р. Овсепян, Ф. Г. Арсенян, Л. Э. Нерсисян, И. С. Даниелян, А. Г. Агаронян,
Р. Г. Мелик-Оганджян

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА И 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА

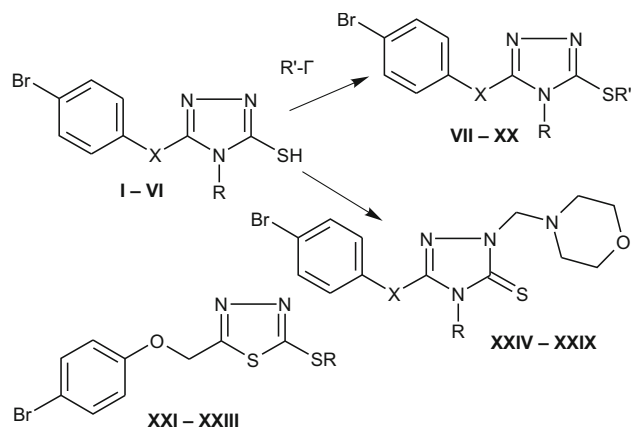
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26.

Реакцией алкилирования меркаптозамещенных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов различными алифатическими и ароматическими галогенидами синтезированы новые S-замещенные производные последних. Осуществлено аминометилирование 5-тио-1,2,4-триазолов с образованием соответствующих оснований Манниха. Изучены противоопухолевые свойства синтезированных соединений на моделях перевиваемых опухолей саркома 37 и АКЭ, а также их влияние на процессы метилирования ДНК.

Ключевые слова: триазол; тиадиазол; алкилирование; аминометилирование; экспериментальные опухоли; опухолевая ДНК.

Продолжая поиск биологически активных средств среди производных триазола и 1,3,4-тиадиазола [1–4] и для выявления возможной связи между их химическим строением и физиологической активностью, в настоящей работе предпринято получение новых соединений, содержащих указанные гетероциклы, по следующей схеме.

Исходными соединениями служили тризамещенные 1,2,4-триазолы I–VI, синтезированные нами ранее щелочной циклизацией соответствующих 1,4-замещенных тиосемикарбазидов [5, 6]. Для алкилирования тиольной группы в триазолах I–VI в основном



I–III: X = O, R = C₆H₅ (I), CH₂C₆H₅ (II), CH₂CH = CH₂ (III).
IV–VI: X = OCH₂, R = C₆H₅ (IV), CH₂C₆H₅ (V), CH₂CH = CH₂ (VI).
VII–IX: X = O, R = C₆H₅, R' = CH₂COOC₂H₅ (VII), CH₂C(CH₃) = CH₂ (VIII), CH₂CH₂OH (IX).
X, XI: X = O, R = CH₂C₆H₅, R' = CH₂CH = CH₂ (X), CH₂CH₂OH (XI).
XII–XIX: X = OCH₂, R = C₆H₅, R' = CH₂COOC₂H₅ (XII), CH₂CONH₂ (XIII), C₂H₅ (XIV), *iso*-C₃H₇ (XV), C₄H₉ (XVI), CH₂C(CH₃) = CH₂ (XVII), CH₂C₆H₅-2-OCH₃-5-COCH₃ (XVIII), CH₂CH₂OH (XIX).
XX: X = OCH₂, R = CH₂C₆H₅, R' = CH₂CH₂OH.
XXI–XXIII: R = CH₂COOCH₃ (XXI), CH₂CONH₂ (XXII), CH₂COOH (XXIII).
XXIV–XXVI: X = O, R = C₆H₅ (XXIV), R = CH₂C₆H₅ (XXV), R = CH₂CH = CH₂ (XXVI).
XXVII–XXIX: X = OCH₂, R = C₆H₅ (XXVII), R = CH₂C₆H₅ (XXVIII), R = CH₂CH = CH₂ (XXIX).

выбраны галогениды, интересные для введения в кольцо триазола фармакофорных групп, позволяющих расширить возможность поиска новых эффективных соединений в этом ряду. Взаимодействие с алкилирующими агентами проводилось в присутствии 20 % избытка КОН при 2-часовом кипячении в этаноле.

Аналогичным способом синтезированы и меркаптозамещенные 1,3,4-тиадиазолы XXI–XXIII, исходя из ранее полученного и описанного 2-(4-бромфеноксиметил)-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола [5]. Исключение составила реакция меркаптотиадиазола с монохлоруксусной кислотой, требующая более жестких условий — 6 ч кипячения в воде с пятикратным избытком КОН.

Описанные в литературе данные об интересных биологических свойствах оснований Манниха, содержащих кольцо 1,2,4-триазола [7], стали основой для изучения реакции аминометилирования триазолов I–VI. В результате установлено, что при наличии избытка вторичного амина (морфолина) и формалина триазолы I–VI реагируют в тионной форме, по NH-тиоамидной группе с образованием 1-N-морфолинометил-1,2,4-триазолинттионов-5 (XXIV–XXIX) в виде устойчивых кристаллических веществ.

Строение синтезированных соединений подтверждено методами ТСХ, элементного анализа, ЯМР ¹H и масс-спектрометрии. Физико-химические характеристики приведены в табл. 1, 2.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе “Varian Mercury-300” в ДМСО-d₆ с рабочей частотой 300 МГц (внутренний стандарт ТМС), масс-спектры — на спектрометре MX-1320 с системой прямого ввода образца в источник ионизации. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Boetius 72/2064. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254 в системе диоксан — бензол (1:2), проявление УФ-светом.

Данные элементного анализа (N, S) синтезированных соединений соответствуют брутто-формулам.

3-[4-Бромфенил(бромфеноксиметилен)]-4-фенил(бензил)-5-меркаптозамещенные-1,2,4-триазолы (VII – XX). Смесь 2 ммоль исходного триазола I, II или IV, V, 0,14 г (2,5 ммоль) КОН в 20 мл этанола кипятят 30 мин, прибавляют 2 ммоль соответствующего галогенида и кипячение продолжают еще 2 ч. По охлаждении добавляют холодную воду и оставляют стоять 5 – 6 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1, 2).

Масс-спектр IX, m/z ($I_{\text{отн.}}$): 376 (19), 374 (17), 346 (33), 344 (28), 332 (87), 331 (77), 329(100), 257 (8), 117 (16), 90 (60); XI: 391 (2), 389 (3), 345 (6), 329 (9), 159 (2), 91 (100).

2-(4-Бромфеноксиметилен)-5-меркаптозамещенные-1,3,4-тиадиазолы (XXI – XXIII). XXI, XXII получают из 2 ммоль 2-(4-бромфеноксиметилен)-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола [5] и 2 ммоль соответствующего галогенида аналогично вышеописанному. XXIII получают кипячением 2 ммоль того же тиадиазола, 2 ммоль монохлоруксусной кислоты и 0,56 г (10 ммоль) КОН в 20 мл воды в течение 5 ч. По охлаждении подкисляют ледяной уксусной кислотой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1, 2).

1-N-Морфолинометилен-3-[4-бромфенил(бромфеноксиметилен)]-4-фенил(бензил-, аллил)-1,2,4-триазолинтионы-5 (XXIV – XXIX). 2 ммоль соответствующего триазола I – VI растворяют в 10 мл CH_3OH , прибавляют 0,2 г (2,5 ммоль) морфолина и за-

тем по каплям приливают 0,6 мл формалина. После стояния в течение 5 – 6 ч при комнатной температуре выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1, 2).

Масс-спектр XXVIII, m/z ($I_{\text{отн.}}$): 476 (2), 474 (2), 377(2), 375(2), 203 (7), 175 (4), 173 (4), 100 (100), 92 (15).

Экспериментальная биологическая часть

В опытах *in vitro* изучали влияние S-алкилированных производных 1,2,4-триазола (VII, IX, XI – XIII, XX – XXIII) и 3 производных 1,2,4-триазолинтиона (XXIV, XXVII, XXIX) на процессы метилирования ДНК в опухолевой ткани с использованием модели саркомы 37 (С-37). К опухолевому гомогенату добавляли 3×10^{-6} М раствор соединений в карбоксиметилцеллюлозе (КМЦ) (на 10 г опухоли 12,5 мл раствора) и инкубировали в термостате при 37 °С в течение 24 ч. После инкубации фенольно-хлороформным методом экстрагировали ДНК [10], осуществляли кислотный гидролиз до азотистых оснований, с последующим разделением гуанина (Г), цитозина (Ц), 5-метилцитозина (5-МЦ), аденина (А) и тимина (Т). После тонкослойной хроматографии в системе растворителей бутанол — вода — аммиак (60:10:0,1) проводили спектрофотометрию элюатов всех оснований.

Противоопухолевую активность 3,4-замещенных 1,2,4-триазолинтионов-5 (XX, XXIV – XXIX) изучали на 2 моделях перевиваемых опухолей мышей: асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и С-37 согласно [8, 9]. Соединения испытывали в виде взвесей в 0,5 % растворе КМЦ в дозах 130 – 165 мг/кг и вводили животным спустя 24 или 48 ч после перевивки опухоли внутрибрюшинно ежедневно в течение 6 дней. Критерием терапевтического эффекта служил процент торможения опухолевого процесса, определяемый по увеличению продолжительности жизни (УПЖ) животных с АКЭ или торможения роста опухоли (ТРО) при С-37. В опытах использовали 110 белых беспородных мышей с исходной массой 22 – 24 г.

Статистическую обработку результатов проводили методом Стьюдента — Фишера.

Согласно данным, приведенным в табл. 3, в опытах относительно активными оказались соединения XX, XXVII и XXIX, которые ингибировали уровень метилирования опухолевой ДНК на 27, 33,3 и 40 % соответственно. Деметилирующая способность может быть обусловлена подавляющим действием соединений на аномально метилированные гены, приводящем к ингибированию роста опухоли [11]. В этих условиях соединения VII, IX, XI, XII, XIII, XXII, наоборот, вызывали повышение содержания 5-МЦ в опухоли, что возможно связано с повреждением и последующим метилированием *de novo* опухолевой ДНК [12].

Выделенные ДНК принадлежат к АТ-типу, в которых количество (Г + Ц + 5-МЦ) колебалось в пределах

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений VII – XXIX

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R_f	Брутто-формула
VII	87,5	173 – 173,5	0,67	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$
VIII	90,9	179 – 179,5	0,70	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{S}$
IX	79,8	186 – 187	0,55	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
X	97,4	114,5 – 115	0,68	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{OS}$
XI	62,5	111 – 112	0,45	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{OS}$
XII	89,3	79 – 80	0,65	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$
XIII	96,2	146 – 147	0,49	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$
XIV	91,3	82 – 83	0,68	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{OS}$
XV	81,2	103 – 104	0,66	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{OS}$
XVI	89,3	96 – 97	0,67	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{OS}$
XVII	96,4	75 – 76	0,71	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{OS}$
XVIII	76,2	118 – 119	0,69	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$
XIX	84,6	120 – 121	0,42	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$
XX	83,3	109 – 110	0,37	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$
XXI	73,5	121 – 122	0,82	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$
XXII	64,1	133 – 135	0,31	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$
XXIII	93,7	125 – 126	0,33	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$
XXIV	69,8	184 – 185	0,73	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{OS}$
XXV	77,7	113 – 114	0,71	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{OS}$
XXVI	90,1	87 – 88	0,75	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{OS}$
XXVII	87,0	203 – 205	0,66	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$
XXVIII	83,3	129 – 130	0,65	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$
XXIX	91,2	158 – 159	0,67	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$

Спектральные характеристики соединений VII – XXIX

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д., КССВ (J) Гц
VII	3,67 (с, 3H, OCH ₃), 4,05 (с, 2H, SCH ₂), 7,24 (м, 2H, C ₆ H ₄), 7,42 (м, 2H, C ₆ H ₄), 7,37 (м, 2H, C ₆ H ₅), 7,57 (м, 3H, C ₆ H ₅).
VIII	1,79 (т, 3H, J 1,5, C(CH ₃)=CH ₂), 3,82 (т, 2H, J 0,9, SCH ₂), 4,84 (т, 1H, J 1,5, =CH ₂) и 4,96 (т, 1H, =CH ₂), 7,27 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,43 (м, 2H, C ₆ H ₄), 7,28 – 7,33 (м, 2H, C ₆ H ₅) и 7,51 – 7,56 (м, 3H, C ₆ H ₅).
X	3,82 (д.т, 2H, J ₁ 7,1, J ₂ 1,0, SCH ₂), 5,11 (д.к, 1H, J ₁ 10,0, J ₂ 1,0, =CH ₂) и 5,30 (д.к, 1H, J ₁ 16,9, J ₂ 1,2, =CH ₂), 5,25 (с, 2H, NCH ₂), 5,93 (д.д.т, 1H, J ₁ 16,9, J ₂ 10,0, J ₃ 7,1, =CH), 6,95 (м, 2H, C ₆ H ₅) и 7,25 (м, 3H, C ₆ H ₅), 7,45 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,59 (м, 2H, C ₆ H ₄).
XII	1,28 (м, 3H, CH ₃), 4,02 (с, 2H, SCH ₂), 4,10 – 4,19 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 5,05 (с, 2H, OCH ₂), 6,81 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,31 (м, 2H, C ₆ H ₄), 7,41 – 7,58 (м, 5H, C ₆ H ₅).
XIII	3,85 (с, 2H, SCH ₂), 5,05 (с, 2H, OCH ₂), 6,72 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,31 (м, 2H, C ₆ H ₄), 6,95 (м, 1H, NH ₂) и 7,55 (м, 1H, NH ₂), 7,41 – 7,60 (м, 5H, C ₆ H ₅).
XIV	1,41 (м, 3H, CH ₃), 3,18 (м, 2H, SCH ₂ CH ₃), 5,04 (с, 2H, OCH ₂), 6,82 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,30 (м, 2H, C ₆ H ₄), 7,37 (м, 2H, C ₆ H ₅) и 7,52 (м, 3H, C ₆ H ₅).
XV	1,41 (м, 6H, C(CH ₃) ₂), 3,82 (м, 1H, J 7,2, CH(CH ₃) ₂), 5,02 (с, 2H, OCH ₂), 6,81 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,28 (м, 2H, C ₆ H ₄), 7,33 (м, 2H, C ₆ H ₅) и 7,51 (м, 3H, C ₆ H ₅).
XVI	0,95 (м, 3H, J 7,01, CH ₃), 1,45 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 1,71 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,15 (с, 2H, SCH ₂), 5,02 (с, 2H, OCH ₂), 6,81 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,31 (м, 2H, C ₆ H ₄), 7,35 (м, 2H, C ₆ H ₅) и 7,52 (м, 3H, C ₆ H ₅).
XVII	1,79 (т, 3H, J 1,5, CH ₃), 3,85 (д, 2H, J 0,9, SCH ₂), 4,81 (д.к, 1H, J 1,5, C=CH ₂) и 4,95 (д.к, 1H, C=CH ₂), 5,05 (с, 2H, OCH ₂), 6,81 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,29 (м, 2H, C ₆ H ₄), 7,39 (м, 2H, C ₆ H ₅) и 7,52 (м, 3H, C ₆ H ₅).
XVIII	2,50 (с, 3H, COCH ₃), 3,88 (с, 3H, OCH ₃), 4,38 (с, 2H, SCH ₂), 5,01 (с, 2H, OCH ₂), 6,80 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,29 (м, 2H, C ₆ H ₄), 6,98 (м, 1H, C ₆ H ₅) и 7,90 (м, 2H, C ₆ H ₅), 7,25 (м, 2H, C ₆ H ₅) и 7,45 (м, 3H, C ₆ H ₅).
XIX	3,25 (т, 2H, J 6,4, SCH ₂), 3,62 (т.д, 2H, J ₁ 6,5, J ₂ 5,7, -CH ₂ OH), 4,72 (т, 1H, J 5,7, OH), 5,02 (с, 2H, OCH ₂), 6,81 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,29 (м, 2H, C ₆ H ₄), 7,41 (м, 2H, C ₆ H ₅) и 7,51 (м, 3H, C ₆ H ₅).
XX	3,25 (т, 2H, J 6,4, SCH ₂), 3,68 (т.д, 2H, J ₁ 6,5, J ₂ 5,6, -CH ₂ OH), 4,73 (т, 1H, J 5,7, OH), 5,12 (с, 2H, OCH ₂), 5,22 (с, 2H, NCH ₂), 6,81 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,08 (м, 2H, C ₆ H ₄), 7,21 – 7,38 (м, 5H, C ₆ H ₅).
XXI	3,72 (с, 3H, OCH ₃), 4,19 (с, 2H, SCH ₂), 5,47 (с, 2H, OCH ₂), 6,95 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,39 (м, 2H, C ₆ H ₄).
XXII	4,01 (с, 2H, SCH ₂), 5,45 (с, 2H, OCH ₂), 6,92 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,39 (м, 2H, C ₆ H ₄), 7,25 (ушир. с, 1H, NH ₂) и 7,62 (ушир. с, 1H, NH ₂).
XXIII	4,08 (с, 2H, SCH ₂), 5,46 (с, 2H, OCH ₂), 6,95 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,39 (м, 2H, C ₆ H ₄), 11,85 (уш.с, 1H, COOH).
XXIV	2,85 (м, 4H, CH ₂ NCH ₂), 3,62 (м, 4H, CH ₂ OCH ₂), 5,15 (с, 2H, NCH ₂ N), 7,21 – 7,39 (м, 4H, C ₆ H ₄), 7,40 – 7,58 (м, 5H, C ₆ H ₅).
XXV	2,82 (м, 4H, CH ₂ NCH ₂), 3,61 (м, 4H, CH ₂ OCH ₂), 5,12 (с, 2H, NCH ₂), 5,35 (с, 2H, NCH ₂ N), 7,05 – 7,30 (м, 4H, C ₆ H ₄), 7,41 – 7,60 (м, 5H, C ₆ H ₅).
XXVI	2,79 (м, 4H, CH ₂ NCH ₂), 3,58 (м, 4H, CH ₂ OCH ₂), 4,75 (д.т, 2H, J ₁ 4,7, J ₂ 1,9, NCH ₂), 5,02 (д.т, 1H, J ₁ 17,2, J ₂ 1,9, =CH ₂) и 5,21 (д.т, 1H, J ₁ 10,5, J ₂ 1,9, =CH ₂), 5,09 (с, 2H, NCH ₂ N), 5,81 – 5,89 (м, 1H, J ₁ 17,2, J ₂ 10,5, J ₃ 4,7, =CH), 7,59 – 7,72 (м, 4H, C ₆ H ₄).
XXVII	2,78 (м, 4H, CH ₂ NCH ₂), 3,60 (м, 4H, CH ₂ OCH ₂), 4,95 (с, 2H, NCH ₂ N), 5,10 (с, 2H, OCH ₂), 6,75 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,30 (м, 2H, C ₆ H ₄), 7,41 – 7,58 (м, 5H, C ₆ H ₅).
XXIX	2,71 (м, 4H, CH ₂ NCH ₂), 3,58 (м, 4H, CH ₂ OCH ₂), 4,73 (д.т, 2H, J ₁ 4,6, J ₂ 1,9, NCH ₂), 5,02 (с, 2H, NCH ₂ N), 5,12 (с, 2H, OCH ₂), 5,18 (д.т, 1H, J ₁ 17,2, J ₂ 1,8, =CH ₂) и 5,25 (д.т, 1H, J ₁ 10,5, J ₂ 1,8, =CH ₂), 5,90 (м, 1H, J ₁ 17,2, J ₂ 10,5, J ₃ 4,7, =CH), 6,88 (м, 2H, C ₆ H ₄) и 7,40 (м, 2H, C ₆ H ₄).

Таблица 3

Нуклеотидный состав опухолевой ДНК

Соединение	Содержание оснований в ДНК, мол. %					
	Г	Ц	5-МЦ ± ζ	А	Т	Г + Ц + 5-МЦ
Контроль С-37	22,1	19,1	3,0 ± 0,2	27,9	27,9	44,2
VII	22,3	18,2	4,1 ± 0,3 <i>p</i> < 0,05	27,7	27,7	44,6
IX	22,0	17,0	5,0 ± 0,3 <i>p</i> < 0,05	28,0	28,0	44,0
XI	22,3	17,3	5,0 ± 0,2 <i>p</i> < 0,05	27,7	27,7	44,6
XII	22,0	16,8	5,2 ± 0,4 <i>p</i> < 0,05	28,0	28,0	44,0
XIII	22,3	17,8	4,5 ± 0,4 <i>p</i> < 0,05	27,7	27,7	44,6
XX	22,5	20,5	2,0 ± 0,2 <i>p</i> < 0,05	27,5	27,5	45,0
XXI	21,9	19,0	2,9 ± 0,4 <i>p</i> < 0,05	28,1	28,1	43,8
XXII	22,2	18,2	4,0 ± 0,2 <i>p</i> < 0,05	27,8	27,8	42,4
XXIII	21,8	17,9	3,9 ± 0,4 <i>p</i> < 0,05	28,2	28,2	43,6
XXVI	22,2	18,9	3,3 ± 0,2 <i>p</i> < 0,05	27,8	27,8	44,4
XXVII	22,4	20,2	2,2 ± 0,1 <i>p</i> < 0,05	27,6	27,6	44,8
XXIX	22,0	20,2	1,8 ± 0,3 <i>p</i> < 0,05	28,0	28,0	44,0

Таблица 4
Противоопухолевая активность 3,4-замещенных 1,2,4-триазолинтионов-5

Соединение	Доза, мг/кг	С-37		АКЭ	
		ТРО, %	<i>p</i>	УПЖ, %	<i>p</i>
XX	150	18	> 0,05	11	> 0,05
XXIV	130	34	< 0,05	15	> 0,05
XXV	150	31	=0,05	14	> 0,05
XXVI	150	36	< 0,05	15	> 0,05
XXVII	155	54	< 0,05	35	< 0,05
XXVIII	150	32	< 0,05	28	< 0,05
XXIX	150	30	=0,05	13	> 0,05

42,4 – 45,0 мол. %. Нуклеотидный состав ДНК соответствовал правилам Чаргаффа.

Результаты противоопухолевой активности, приведенные в табл. 4, свидетельствуют о том, что наиболее эффективные в опытах соединения XX, XXIX не вызывали достоверного ингибирования роста С-37 и увеличения продолжительности жизни животных с АКЭ. Лишь производное XXVII, обладающее слабой деметилирующей способностью (27 %), умеренно угнетало рост С-37 (54 %, $p < 0,05$) и АКЭ (35 %, $p < 0,05$). Другие соединения этого ряда (XXIV – XXVI, XXVIII) проявили слабое терапевтическое действие в отношении С-37 (торможение роста опухоли на 31 – 36 %, $p \leq 0,05$), и не влияли на рост АКЭ, за исключением производного XXVIII, которое в использованной дозе вызывало достоверное увеличение продолжительности жизни животных (28 %, $p < 0,05$).

В результате проведенных исследований установлено, что некоторые производные 1,2,4-триазолинтионов-5 обладают слабой противоопухолевой активностью в эксперименте. В условиях *in vitro* соединения

вызывают снижение или повышение уровня метилирования опухолевой ДНК в зависимости от характера заместителя в положении 3 и 4 триазола. При этом не установлена четкая зависимость между химической структурой и биологической активностью исследованных веществ, представляющих, тем не менее, существенный интерес для дальнейшего целенаправленного поиска биологически активных соединений в этих рядах.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Х. Аветисян, Т. Р. Овсепян, Н. О. Степанян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **15**(6), 60 – 72 (1981); *Pharm. Chem. J.*, **15**(6), 416 – 418 (1981).
2. Т. Р. Овсепян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Ф. Г. Арсенян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **43**(12), 3 – 6 (2009); *Pharm. Chem. J.*, **43**(12), 645 – 648 (2009).
3. R. S. Ramasamy, R. C. Tam, J. Bard, et al., *J. Med. Chem.*, **43**, 1019 – 1028 (2000).
4. G. F. Yang, R. J. Lu, X. N. Fei, *Chin. J. Chem.*, **18**, 435 – 439 (2000).
5. Т. Р. Овсепян, Э. Р. Диланян, А. П. Енгоян, Р. Г. Мелик-Оганджян, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 9, 1377 – 1380 (2004).
6. Э. Р. Диланян, Т. Р. Овсепян, Р. Г. Мелик-Оганджян, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 11, 1712 – 1715 (2008).
7. Y. Zhang, X. P. Hui, C. F. Dai, *Chin. J. Chem.*, **20**, 381 – 385 (2002).
8. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медгиз, Москва (1971).
9. З. П. Софьина, А. Б. Сыркин, А. Голдин и др., *Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).
10. B. F. Vanyushin, A. N. Masin, V. R. Vasiliev, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **299**, 397 – 399 (1983).
11. R. Brown, Jane A. Plumb, *Expert Review Anticancer Ther.*, **4**(4), 501 – 510 (2004).
12. Chin-Lin Hsief, *BMC Biochemistry*, **6**, 6 – 9 (2005).

Поступила 21.01.13

SYNTHESIS AND STUDY OF SOME BIOLOGICAL PROPERTIES OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE AND 1,3,4-THIAZIAZOLE DERIVATIVES

T. R. Ovsepyan, F. G. Arsenyan, L. E. Nersesyan, I. S. Danielyan, A. S. Agaronyan, and R. G. Melik-Oganjanyan

Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, 375014 Armenia

* e-mail: melik@cornet.am

A series of new S-substituted derivatives have been synthesized by the S-alkylation reaction of mercaptosubstituted 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles with various aliphatic and aromatic halides. The aminomethylation reactions of S-thio-1,2,4-triazoles with formation of the corresponding Mannich bases were carried out. The synthesized compounds were tested for their antitumor activity with respect to sarcoma 37 and Ehrlich ascitic carcinoma, and the influence on DNA methylation process.

Keywords: triazole; thiaziazole; alkylation; aminomethylation; experimental tumors; tumor DNA.