

М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Ф. Г. Арсенян

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 5-МЕТИЛБЕНЗОФУРИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И ТРИАЗОЛИНТИОНОВ-5

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Ереван, Армения

Синтезированы 3-(5-метилбензофурил)-4-фенил(бензил, аллил)-5-меркапто-1,2,4-триазолы циклизацией соответствующих замещенных тиосемикарбазидов. Осуществлено S-алкилирование 5-меркаптотриазолов этиленхлоргидрином, хлорацетамидом, хлоруксусной кислотой. Изучена реакция аминотетилирования и оксиметилирования. Получены N-аминометил- и N-оксиметилтриазолинттионы-5. Исследована противоопухолевая активность синтезированных соединений.

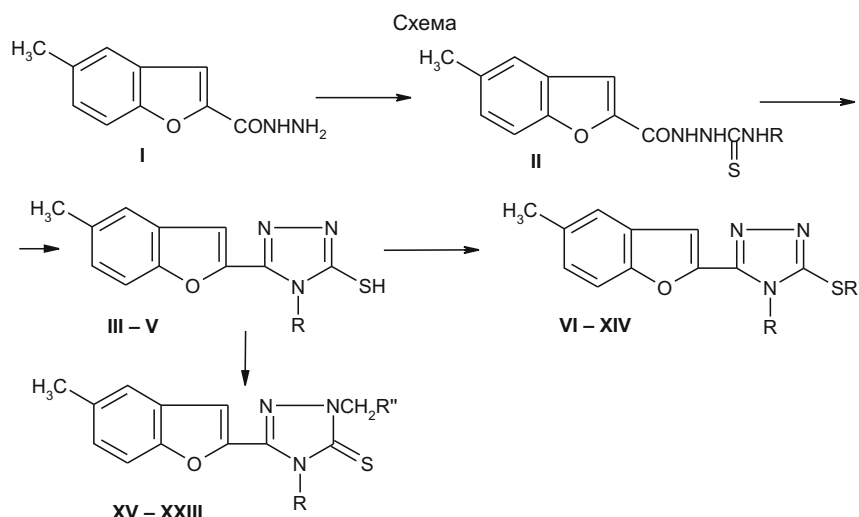
Ключевые слова: этиловый эфир 5-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты; гидразид; изотиоцианат; S-алкилирование; N-аминометилирование; N-оксиметилирование; триазолинттион-5.

Ранее нами синтезирован ряд 3-бензофурил-4-фенил(бензил, циклогексил, аллил)-5-меркаптозамещенных-1,2,4-триазолов, данные изучения противоопухолевой активности которых свидетельствуют о том, что введение фенильного, бензильного, циклогексильного, аллильного радикала в положение 4 триазольного кольца не оказывает существенного влияния на противоопухолевую активность веществ. Терапевтический эффект во многом зависит от характера заместителя в положении 5 [1, 2]. В настоящей работе мы задались целью синтезировать новые производные бензофурилтриазолов, бензофурилтриазолинттионов, содержащих метильную группу в положении 5 конденсированной системы бензофурана, и исследовать изменение про-

тивоопухолевых свойств с введением метильного радикала.

Синтез намеченных 3-(5-метилбензофурил)-5-меркаптотриазолов и триазолинттионов-5 осуществлен по схеме.

Исходный гидразид (I) синтезирован кипячением этилового эфира 5-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты (полученного восстановлением этилового эфира 5-хлорметилбензофуран-2-карбоновой кислоты цинковой пылью и хлористым водородом в среде ледяной уксусной кислоты [3]) с гидразингидратом. Взаимодействие гидразида 5-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты с фенил-, бензил-, аллилизотиоцианатами привело к соответствующим замещенным тиосемикарбазидам (II), циклизация которых в 5-меркап-



III: R = C₆H₅; IV: R = CH₂C₆H₅; V: R = аллил; VI: R = C₆H₅, R' = CH₂CH₂OH; VII: R = C₆H₅, R' = CH₂CONH₂; VIII: R = C₆H₅, R' = CH₂COOH; IX: R = CH₂C₆H₅, R' = CH₂CH₂OH; X: R = CH₂C₆H₅, R' = CH₂CONH₂; XI: R = CH₂C₆H₅, R' = CH₂COOH; XII: R = CH₂CH=CH₂, R' = CH₂CH₂OH; XIII: R = CH₂CH=CH₂, R' = CH₂CONH₂; XIV: R = CH₂CH=CH₂, R' = CH₂COOH; XV: R = C₆H₅, R'' = OH; XVI: R = C₆H₅, R'' = пиперидил; XVII: R = C₆H₅, R'' = морфолил; XVIII: R = CH₂C₆H₅, R'' = OH; XIX: R = CH₂C₆H₅, R'' = пиперидил; XX: R = CH₂C₆H₅, R'' = морфолил; XXI: R = CH₂CH=CH₂, R'' = OH; XXII: R = CH₂CH=CH₂, R'' = пиперидил; XXIII: R = CH₂CH=CH₂, R'' = морфолил

то-1,2,4-триазолы (III – V) осуществлена общепринятым методом — кипячением в течение 2 ч в 4,5 % водном растворе едкого кали с последующим подкислением смеси уксусной кислотой. Нагреванием триазолов III – V с этиленхлоргидрином и хлорацетамидом в спиртовом растворе эквимольного количества едкого кали получены S-алкилированные триазолы VI, VII, IX, X, XII, XIII.

В случае использования в качестве алкилирующего агента хлоруксусной кислоты достаточно высокие выходы 5-S-замещенных триазолов VIII, XI, XIV обеспечиваются при проведении реакции в водном растворе трехкратного избытка едкого кали.

Аминотетраметилирование триазолов III – V осуществлено в избытке вторичного амина и формалина, а оксиметилирование — в избытке формалина. В обоих случаях реакция протекает не по сере в тиольной форме, а по азоту тиаомидной группы, о чем свидетельствует изучение ИК-спектров полученных триазолинттионов-5 (XV – XXIII). В ИК-спектрах отсутствуют SH полосы поглощения 2600 – 2500 см⁻¹, имеется полоса 1328 см⁻¹, соответствующая колебанию группы C=S.

Все синтезированные соединения представляют собой хроматографически чистые кристаллические вещества идентифицированные данными элементного анализа, ЯМР ¹H, ИК и масс-спектрами (табл. 1, 2).

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе “Mercury-300” в ДМСО-d₆ с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектры получены на

масс-спектрометре “MX-1321” с непосредственным вводом образца в источник ионизации. Энергия ионизирующих электронов 60 эВ и температура на 40 – 50 °С ниже температур плавления. ИК-спектры получены на спектрофотометре “NA 330 FT-IR(США)” в вазелиновом масле. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius (ГДР). ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявление УФ-светом.

Гидразид 5-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты (I). Смесь 7 г (34 ммоль) этилового эфира 5-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты и 4 г (80 ммоль) 60 % гидразингидрата кипятят в течение 5 – 6 ч. По охлаждении осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают.

Выход 5,8 г (89 %), т.пл. 155 – 156 °С; R_f 0,65 (бензол – ацетон, 1,5:1). C₁₀H₁₀N₂O₂.

1-[2-(5-Метилбензофурил)]-4-фенил(бензил, аллил)тиосемикарбазиды (II). К раствору 1,9 г (10 ммоль) гидразида 5-метилбензофуран-2-карбоновой кислоты в 20 мл этанола прибавляют 10 ммоль соответствующего фенил(бензил, аллил)изотиоцианата и кипятят 3 – 4 ч. Охлаждают, образовавшиеся кристаллы фильтруют, промывают маленькими порциями этанола.

Соединение II (R = C₆H₅): выход 2,6 г (80 %), т.пл. 199 – 200 °С; R_f 0,67 (бензол – ацетон, 1:3). C₁₇H₁₅N₃O₂S.

Соединение II (R = бензил): выход 2,9 г (88,2 %), т.пл. 212 – 213 °С; R_f 0,68 (бензол – ацетон, 1:3). C₁₈H₁₇N₃O₂S.

Таблица 1

Характеристики соединений III – XXIII

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	R _f	Брутто-формула
III	96,6	255 – 257	0,66а	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ OS
IV	90,0	226 – 227	0,76а	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ OS
V	92,3	210 – 212	0,58а	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ OS
VI	83,3	134 – 135	0,63в	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S
VII	80,0	258 – 259	0,67б	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S
VIII	90,9	265 – 266	0,60в	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S
IX	90,5	115 – 116	0,50в	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S
X	75,0	177 – 178	0,52в	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S
XI	90,9	218 – 219	0,70в	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S
XII	50,5	53 – 54	0,64в	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ S
XIII	90,0	238 – 239	0,54б	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S
XIV	90,8	160 – 161	0,55б	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ S
XV	62,5	281 – 282	0,62а	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ S
XVI	75,0	166 – 167	0,56а	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ OS
XVII	75,0	189 – 190	0,54а	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ S
XVIII	94,0	147 – 148	0,66а	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S
XIX	75,8	87 – 88	0,67а	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ OS
XX	76,5	142 – 143	0,62а	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ S
XXI	74,7	124 – 125	0,70а	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ S
XXII	94,7	115 – 116	0,72а	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ OS
XXIII	83,3	124 – 125	0,73а	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS

Примечание: а) бензол – ацетон (1:0,5); б) бензол – ацетон – этанол (1:1:0,5); в) бензол – ацетон – этанол (2:1:0,5).

Спектральные характеристики соединений IV – XXII

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., КССВ (J) Гц
IV	2,45 (с, 3H, CH ₃), 5,59 (с, 2H, NCH ₂), 7,14 (с, 1H, бензофур-3), [7,15 (дд, 1H, J ₁ 8,1, J ₂ 1,7), 7,22 (д, 1H, J 1,7), 7,28 (д, 1H, J 8,1), 3H, C ₆ H ₃ -бензоф], 7,30 – 7,45 (м, 5H, C ₆ H ₅).
VI	2,39 (с, 3H, CH ₃), 3,22 (т, 2H, J 6,4, SCH ₂ CH ₂ OH), 3,75 (тд, 2H, J ₁ 6,4, J ₂ 5,7, SCH ₂ CH ₂ OH), 4,75 (т, 1H, J 5,7, SCH ₂ CH ₂ OH), 6,41 (с, 1H, бенз-3), [7,08 (дд, 1H, J ₁ 8,2, J ₂ 1,6), 7,23 (д, 1H, J 1,6), 7,29 (д, 1H, J 8,2), C ₆ H ₃ -бензоф], 7,18 (тд, 1H, J 7,4, J ₂ 0,9 <i>n</i> -C ₆ H ₅), 7,41 – 7,67 (м, 4H, <i>o</i> -, <i>m</i> -C ₆ H ₅).
VII	2,35 (с, 3H, CH ₃), 3,94 (с, 2H, SCH ₂), 6,21 (с, 1H, бензофур-3), [7,02 (ш, 1H), 7,55 (ш, 1H) NH ₂], [7,09 (дд, 1H, J ₁ 8,4, J ₂ 1,7), 7,21 (д, 1H, J 1,7), 7,31 (д, 1H, J 8,4), C ₆ H ₃ -бензоф], 7,49 (м, 2H, <i>m</i> -C ₆ H ₅), 7,65 (м, 3H, <i>o</i> -, <i>n</i> -C ₆ H ₅).
VIII	2,40 (с, 3H, CH ₃), 4,02 (с, 2H, SCH ₂), 6,42 (с, 1H, бензофур-3), [7,05 (дд, 1H, J ₁ 8,5, J ₂ 1,7), 7,22 (д, 1H, J 1,7), 7,30 (д, 1H, J 8,5) C ₆ H ₃ -бензоф], 7,18 (тд, 1H, J ₁ 7,2, J ₂ 0,8, <i>n</i> -C ₆ H ₅), 7,50 – 7,65 (м, 4H, <i>o</i> -, <i>m</i> -C ₆ H ₅), 12,21 (ш, 1H, COOH).
X	2,42 (с, 3H, CH ₃), 4,01 (с, 2H, SCH ₂), 5,52 (дт, 2H, J 5,4, NCH ₂), [7,15 (ш, 1H), 7,71 (ш, 1H) NH ₂], 7,30 (с, 1H, бензофур-3), [7,16 (дд, 1H, J ₁ 8,4, J ₂ 1,7), 7,35 – 7,39 (м, 2H, C ₆ H ₃ -бензоф)], 7,4 – 7,55 (м, 5H, C ₆ H ₅).
XI	2,41 (с, 3H, CH ₃), 4,02 (с, 2H, CH ₂ COOH), 5,57 (с, 2H, NCH ₂), 7,11 (с, 1H, бензофур-3), 7,09 (тт, 1H, J ₁ 7,1, J ₂ 1,5, <i>n</i> -C ₆ H ₅), 7,25 – 7,41 (м, 4H, <i>o</i> -, <i>m</i> -C ₆ H ₅), 7,1 – 7,40 (м, 3H, бензофур-C ₆ H ₃), 11,25 (ш, 1H, COOH).
XIII	2,47 (с, 3H, CH ₃), 3,92 (с, 2H, SCH ₂), 4,96 (дт, 2H, J ₁ 5,2, J ₂ 1,6, CH ₂ CH=CH ₂), [5,09 (дк, 1H, J ₁ 17,1, J ₂ 1,6), 5,24 (дк, 1H, J ₁ 10,4, J ₂ 1,6, CH ₂ CH=CH ₂)], 6,02 (длт, 1H, J ₁ 17,1, J ₂ 10,4, J ₃ 5,2, CH ₂ CH=CH ₂), [6,97 (ш, 1H), 7,53 (ш, 1H) NH ₂], 7,30 (с, 1H, бензоф-3), [7,16 (дд, 1H, J ₁ 8,4, J ₂ 1,7), 7,42 – 7,46 (м, 2H) C ₆ H ₃ -бензоф].
XIV	2,47 (с, 3H, CH ₃), 4,01 (с, 2H, SCH ₂), 4,95 (дт, 2H, J ₁ 5,2, J ₂ 1,6, CH ₂ CH=CH ₂), [5,12 (дк, 1H, J ₁ 17,1, J ₂ 1,6), 5,21 (дк, 1H, J ₁ 10,4, J ₂ 1,6, CH ₂ CH=CH ₂)], 6,01 (длт, 1H, J ₁ 17,1, J ₂ 10,4, J ₃ 5,2, CH ₂ CH=CH ₂), 7,32 (с, 1H, бензоф-3), [7,15 (дд, 1H, J ₁ 8,4, J ₂ 1,7), 7,40 (д, 1H, J 1,7), 7,43 (д, 1H, J 8,4), C ₆ H ₃ -бензоф], 13,40 (ш, 1H, COOH).
XV	2,40 (с, 3H, CH ₃), 5,58 (м, 2H, CH ₂ OH), 6,15 (с, 1H, бензофур-3), 6,84 (м, 1H, OH), [7,11 (дд, 1H, J ₁ 8,6, J ₂ 1,6), 7,23 (д, 1H, J 2,6), 7,32 (д, 1H, J 8,6) C ₆ H ₃ -бензоф], 7,4 – 7,65 (м, 5H, C ₆ H ₅).
XVI	[1,22 (м, 2H), 1,61 (м, 4H), 2,05 (м, 4H) пиперидил], 2,39 (с, 3H, CH ₃), 5,15 (с, 2H, CH ₂ N), 6,12 (с, 1H, бензофур-3), [7,12 (дд, 1H, J ₁ 8,7, J ₂ 1,7), 8,25 (д, 1H, J 1,7), 7,33 (д, 1H, J 8,7), C ₆ H ₃ -бензоф], 7,4 – 7,62 (м, 5H, C ₆ H ₅).
XVIII	2,42 (с, 3H, CH ₃), 5,55 (м, 2H, CH ₂ OH), 5,64 (дт, 2H, J 5,4, NCH ₂), 6,81 (м, 1H, OH), 7,20 (с, 1H, бензофур-3), 7,25 – 7,35 (м, 5H, C ₆ H ₅). [7,18 (дд, 1H, J ₁ 8,7, J ₂ 1,7), 7,41 (д, 1H, J 1,7), 7,44 (д, 1H, J 8,7) C ₆ H ₃ -бензоф].
XX	2,45 (с, 3H, CH ₃), 2,82 (м, 4H, NCH ₂ морф.), 3,62 (м, 4H, OCH ₂ морф.), 5,18 (с, 2H, CH ₂ N), 7,65 (с, 2H, NCH ₂), 7,22 (с, 1H, бензофур-3), [7,19 (дд, 1H, J ₁ 8,6, J ₂ 1,6), 7,40 (д, 1H, J 1,6), 7,43 (д, 1H, J 8,6), C ₆ H ₃ -бензоф], 7,19 – 7,30 (м, 5H, C ₆ H ₅).
XXII	[1,39 (м, 2H), 1,59 (м, 4H), 2,75 (м, 4H) пиперидил], 2,41 (с, 3H, CH ₃), 5,02 (дт, 2H, J ₁ 5,2, J ₂ 1,7, CH ₂ CH=CH ₂), 5,1 (с, 2H, CH ₂ N), [5,2 (дк, 1H, J ₁ 17,2, J ₂ 1,71), 5,25 (дк, 2H, J ₁ 10,4, J ₂ 1,7, CH ₂ CH=CH ₂), 5,95 (длт, 1H, J ₁ 17,2, J ₂ 10,4, J ₃ 5,2, CH ₂ CH=CH ₂), 7,32 (с, 1H, бензофур-3)], [7,21 (дд, 1H, J ₁ 8,7, J ₂ 1,7), 7,4 (д, 1H, J 1,7), 7,45 (д, 1H, J 8,7), C ₆ H ₃ бензоф].

Соединение II (R = аллил): выход 2,4 г (86,5 %), т.пл. 187 – 188 °С; R_f 0,69 (бензол – ацетон 1:3). C₁₄H₁₅N₃O₂S.

ЯМР ^1H спектр (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2,42 (с, 3H, CH₃), 4,13 (дт, 2H, J₁ 5,2 Гц, J₂ 1,6 Гц, CH₂CH=CH₂), [5,05 (дк, 1H, J₁ 17,1 Гц, J₂ 1,6 Гц), 5,22 (дк, 1H, J₁ 10,4 Гц, J₂ 1,6 Гц, CH₂CH=CH₂)], 5,90 (длт, 1H, J₁ 17,1 Гц, J₂ 10,4 Гц, J₃ 5,2 Гц, CH₂CH=CH₂), 7,22 (с, 1H, бензоф-3), 7,4 – 7,51 (м, 3H, C₆H₃-бензоф), 7,98 (ш, 1H, J 5,5 Гц, NHCH₂), 9,35 (ш, 1H, CONH), 10,35 (ш, 1H, NHCS).

3-(5-Метилбензофурил)-4-фенил(бензил, аллил)-5-меркапто-1,2,4-триазолы (III – V). 7 ммоль фенил(бензил, аллил)тиосемикарбазида II, 0,7 г едкого кали и 30 мл воды кипятят 2 ч. По охлаждении фильтруют, фильтрат подкисляют уксусной кислотой, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

ИК-спектр III, ν , см⁻¹: 3068 (NH), 3010 (C–H, аром. кольца), 1613 (C=C, аром), 1575 (C=N), 1519 (=N–C–S), 1459 (триазол. кольцо), 1385 (C=S).

5-S-Замещенные 1,2,4-триазолы (VI, VII, IX, X, XII, XIII). К раствору 10 ммоль КОН в 20 мл этанола и 10 ммоль 5-меркапто-1,2,4-триазола III – V добавляют 10 ммоль соответствующего хлорида и нагревают 45 – 60 мин. По охлаждении прибавляют воду, оставляют на ночь. Кристаллы фильтруют, перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

ИК-спектр VII, ν , см⁻¹: 3300 (NH₂, 2700 ассоц. NH), 1670 (C=O), 1600 (C=C, аром), 1410 (CH₂), 1385 (C–CH₃), 1460 (триазол. кольцо), 705 (C–S).

5-S-Замещенные триазолы (VIII, XI, XIV). К раствору 30 ммоль КОН в 30 мл воды и 10 ммоль 5-меркаптотриазола III – V добавляют 10 ммоль хлоруксусной кислоты и кипятят 5 – 6 ч. Охлаждают, фильтруют, фильтрат подкисляют уксусной кислотой. Через 10 – 12 ч кристаллы фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

ИК-спектр VIII, ν , см⁻¹: 3556 (OH), 3020 (C–H, аром. кольца), 1736 (C=O), 1613 (C=C, аром), 1475 (CH₂), 1190 (C–O–C), 715 (C–S).

Масс-спектр XIV, *m/z* (*I*_{отн.} %): 329 (M⁺ 100), 270 (28,49), 238 (58,64), 186 (19,91), 158 (24,00), 157 (58,24), 113 (22,46), 41 (78,64).

N-Пиперидино(морфолино)метилентриазолинтионы-5 (XVI, XVII, XIX, XX, XXII, XXIII). 5 ммоль 5-меркаптотриазола III – V растворяют в 5 – 10 мл метанола и прибавляют 6 ммоль пиперидина(морфолина), затем по каплям приливают 8 ммоль формалина. Реакция сопровождается выделением тепла. После 5 – 6 ч стояния прибавляют 15 – 20 мл воды, выпавший осадок фильтруют, перекристаллизовывают из метанола (табл. 1).

ИК-спектр XVI, ν , см⁻¹: 3030 (C–H, аром. кольца), 2730 (CH₂–N), 1621 (C=C, аром), 1525 (C=N), 1506

(=N–C=S, тиаамид), 1470 (триазол. кольцо), 1380 (C=S).

Масс-спектр XVII, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 406 (M^+ 4,80), 307 (3,65), 275 (1,47), 234 (2,30), 157 (2,05), 149 (2,13), 100 (100), 77 (8,46).

N-Оксиметилентриазолинтионы-5 (XV, XVIII, XXI). 25 ммоль соответствующего 5-меркапто-1,2,4-триазола III – V растворяют в 30 мл этанола и прибавляют 4,5 мл формалина. Кипятят 30 мин и после частичного упаривания этанола отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

Экспериментальная биологическая часть

Противоопухолевую активность соединений VI – XI, XIII, XIV, XVII, XX и XXIII изучали на модели перевиваемой опухоли мышей саркоме 37 согласно [4]. Соединения испытывали в виде взвеси в 0,5 % растворе карбоксиметилцеллюлозы в дозах 110 – 140 мг/кг. Вещества вводили животным спустя 96 ч после перевивки опухоли, внутривентриально, ежедневно в течение 6 дней. Контрольные животные в те же сроки эксперимента получали эквивалентный объем растворителя. Противоопухолевую активность оценивали через 24 ч после прекращения введения соединений по проценту торможения роста опухоли по отношению к контролю. В опытах использовали 110 белых беспородных мышей обоего пола с исходной массой 20 – 24 г.

Статистическую обработку результатов проводили согласно методу Стьюдента – Фишера.

Установлено, что все 4-фенил(бензил)-S-замещенные триазолы (VI – XI) и N-замещенные триазолинтионы-5 (XVII, XX) проявляют слабую противоопухолевую активность, угнетая рост саркомы 37 на 31 – 46 % ($p \leq 0,05$). Несколько большей терапевтической эффективностью (ингибирование роста саркомы С-37 на 50 – 54 %, $p \leq 0,05$) обладают 4-аллил-S-замещенные аналоги (XIII, XIV) и 4-аллил-N-морфолинметилентриазолинтион-5 (XXIII).

При сравнительной оценке полученных данных не установлена зависимость между противоопухолевой активностью и характером заместителя в положении 5-триазола. Испытанные соединения по активности не отличаются от ранее изученных производных 4-фенил(аллил)бензофурил-1,2,4-триазолов [1, 2]. Внесение метильной группы в структуру бензофурана не оказывает существенного влияния на их противоопухолевую активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. А. Калдрикян, Л. А. Григорян, Р. Г. Мелик-Оганджанян, Ф. Г. Арсенян, *Хим.-фарм. журн.*, **43**(5), 11 – 13 (2009).
2. М. А. Калдрикян, Л. А. Григорян, Р. Г. Мелик-Оганджанян, Ф. Г. Арсенян, *Хим.-фарм. журн.*, **45**(3), 15 – 18 (2011).
3. А. Л. Мнджоян и А. А. Ароян, *Изв. АН АрмССР*, **11**(1), 45 – 46 (1958).
4. З. П. Софьяна, А. Б. Сыркин, *Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).

Поступила 18.01.12

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF 5-METHYLBENZOFURYL-SUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOLES AND TRIAZOLINTHION-5-ES

M. A. Kaldrikyan, R. G. Melik-Oganjanyan, and F. H. Arsenyan

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

* e-mail: melik@comet.am

3-(5-Methylbenzofuryl)-4-phenyl(benzyl, allyl)-5-mercapto-1,2,4-triazoles have been synthesized by cyclization of the corresponding thiosemicarbazides of 5-methylbenzofuran-2-carboxylic acid. The S-alkylation, N-aminomethylation and N-oxymethylation of 5-mercaptotriazoles have been performed using ethylene chlorohydrin, chloroacetamide, and chloroacetic acid. A series of new 3-(5-methylbenzofuryl)-5-mercaptosubstituted-1,2,4-triazoles, N-aminomethylene- and N-oxymethylenetriazolin-5-thiones have been obtained and tested with respect to antitumor activity.

Keywords: 5-methylbenzofuran-2-carboxylic acid ethyl ether; hydrazide; isothiocyanate; thiosemicarbazide; mercaptotriazole; S-alkylation; N-aminomethylation; N-oxymethylation; triazolin-5-thion