

ZH. DILBARKHANOVA, A. MAKHANOVA

REGULATION OF THE PHARMACEUTICAL SPHERE OF ACTIVITY UNDER THE NEW LEGISLATION OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume: This article discusses the issues of legal regulation of the pharmaceutical activity. With the adoption of the new Criminal Code and the Code of Administrative Offences, there are certain changes in the legislation concerning this sector. The article presents the main ones. The new legislation aimed at increasing the effectiveness of the legal policy of the state, protection of constitutional rights and freedoms of man and citizen, and, in general, sustainable socio-economic development, strengthening of Kazakhstan's statehood.

Keywords: Pharmaceutical activity, legal regulation, changes in legislation, legal norms.

УДК 615.7-012:615.777

К.Ю. КУЛИКОВСКАЯ, И.А. ЖУРАВЕЛЬ, У.М. ДАТХАЕВ *, А.Г. ДРУШЛЯК, С.С. КОВАЛЕНКО, С.Н. КОВАЛЕНКО

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ РЯДА [1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-*a*]ПИРАЗИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Разработана синтетическая схема получения производных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразина на основе замещенных амидов оксаламовых кислот, которая дает возможность ввести в структуру целевых продуктов различные заместители в положение 3 и 7 гетероцикла. Предложенный подход позволяет осуществлять синтез значительных массивов целевых продуктов для проведения скрининговых фармакологических исследований.

Ключевые слова: 3-гидразинопиразин-2(1H)-оны, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразины, циклизация, алкилирование.

Введение. Конденсированные азотсодержащие системы с двумя диагонально расположенными конформационно подвижными заместителями привлекают внимание с точки зрения медицинской химии, поскольку такие молекулы имеют значительный потенциал для обеспечения эффективного лиганд-рецепторного взаимодействия и могут быть базовыми структурами для разработки лекарственных субстанций.

Существует несколько подходов к построению системы [1,2,4]триазоло [4,3-*a*]пиразина. Наиболее используемым из них является циклизация гидразинопиразинов под действием карбонилсодержащих реагентов [1-8]. Однако, практически все опубликованные на сегодняшний день работы посвящены синтезу 3-алкил/арил производных. Нами рассмотрена возможность использования в данной циклизации 1,1-карбонилдиимидазола (КДИ) и сероуглерода, что дало возможность получить новые *N*⁷-замещенные [1,2,4]триазоло-[4,3-*a*]пиразин-3,8(2*H*,7*H*)-дионы и их 3-тиоксоаналоги. При проведении алкилирования полученных соединений установлено, что для тиоксопроизводных реакция проходит по атому серы, а для оксопроизводных – по атому азота в положении 2.

Материалы и методы исследования. Температуры плавления (Т.пл.) получены на приборе фирмы "Buchi" модель В-520. Элементный анализ (С, Н, N, S) проводили на приборе Euro EA-3000 фирмы EuroVector.

Спектры ¹H-ЯМР синтезированных веществ записаны на приборе "Varian WXR-400, 200" (400, 200 МГц), "Varian Gemini-300" (300 МГц) и "Bruker DRX300" (300, 75 МГц) в DMSO-D₆ или DMSO + CCl₄ (1:3), внутренний

стандарт – ТМС. Химические сдвиги приведены в шкале δ (м.д.).

Общая методика синтеза *N*⁷-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-3,8(2*H*,7*H*)-дионов 2{1-6}. К раствору 0,06 моль соответствующего *N*¹-арил-3-гидразинопиразин-2(1*H*)-она 1{1-6} в 100 мл безводного диметилформамида добавляют при перемешивании 16,2 г (0,1 моль) КДИ. Раствор кипятят при 150°C в течение 6 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляют 300 мл воды. На следующий день осадок, который образовался, отфильтровывают и кристаллизуют из смеси диметилформамид-*i*-пропанол (1:1). Выход полученных соединений 62–81%.

Общая методика синтеза *N*⁷-арил-3-тиоксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-8(7*H*)-онов 3{1-6}. К раствору 0,1 моль соответствующего *N*¹-арил-3-гидразинопиразин-2(1*H*)-она 1{1-6} в 100 мл безводного диметилформамида добавляют при перемешивании 50 мл (0,35 моль) триэтиламина и 5 мл (0,2 моль) сероуглерода. Раствор нагревают при 40°C в течение 2 часов, затем температуру поднимают до 90–100°C (до закипания раствора). Реакционную смесь кипятят 8 часов, и, после охлаждения до комнатной температуры, подкисляют 30 мл уксусной кислоты и разбавляют 200 мл воды. Осадок, который образовался, отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из подходящего растворителя. Выход полученных соединений 61–85%.

Общая методика синтеза *N*²-алкил-*N*⁷-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-3,8(2*H*,7*H*)-дионов 4{1-9}. К раствору 0,005 моль соответствующего *N*⁷-арил-2*H*,7*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-3,8-диона 2{1-6} в 15 мл диметилформамида добавляют при

перемешивании 2,5 г (0,025 моль) Na_2CO_3 и 0,005 моль соответствующего реагента для алкилирования. Полученную смесь нагревают при 90°C и постоянном перемешивании на протяжении 2 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляют 75 мл воды. Осадок, который образовался, отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из смеси диметилформамид-*i*-пропанол (1:1). Выход полученных соединений 53–87%.

Общая методика синтеза 2-*S*-алкил-*N*⁷-арил-3-тиоксо-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-8(7*H*)-онов 5{1-10}. К раствору 0,005 моль соответствующего *N*⁷-арил-3-тиоксо-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-8(7*H*)-она 3{1-6} в 15 мл диметилформамида добавляют при перемешивании 2,8 мл (0,02 моль) триэтиламина. Далее добавляют 0,005 моль соответствующего реагента для алкилирования. Полученный раствор выдерживают при 90°C в течение 1 часа. После охлаждения реакционную смесь разбавляют 25 мл воды. Осадок, который образовался, отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из подходящего растворителя. Выход полученных соединений 52–84%.

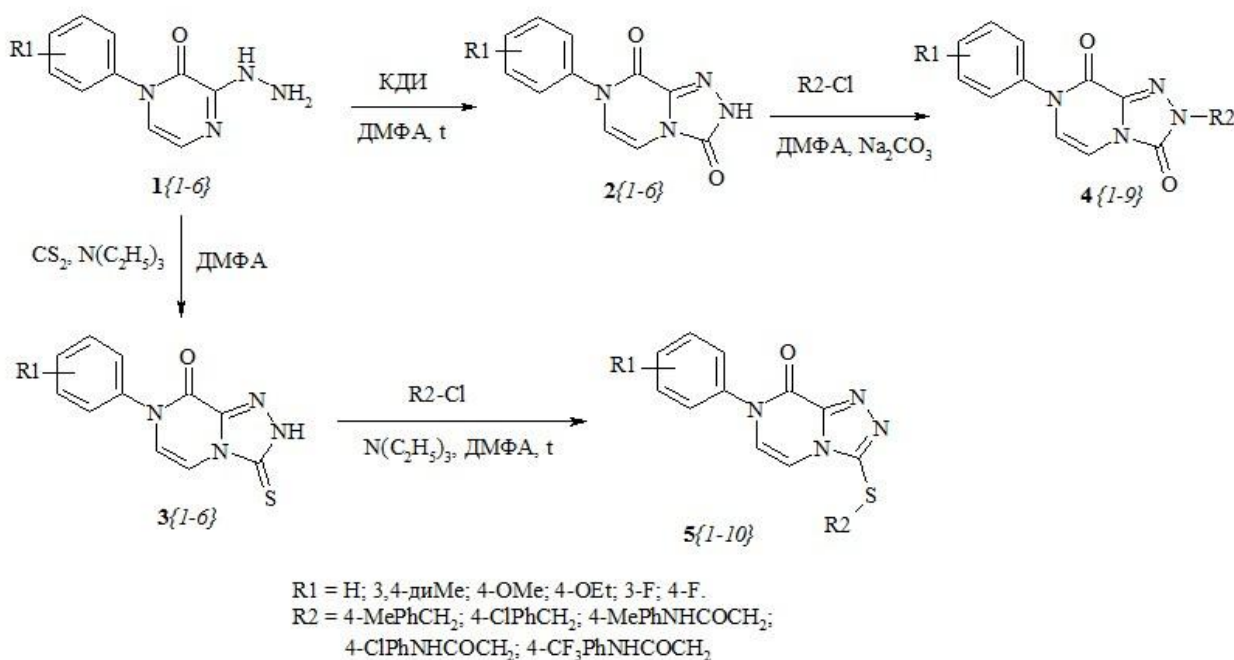
Результаты и обсуждения. В качестве исходных соединений для синтеза объектов работы предложено использовать *N*⁷-арил-3-гидразинопиразин-2(1*H*)-оны 1{1-6}, которые

получали на основе моноариламидов моноэфиров оксаламовых кислот [9].

Синтез *N*⁷-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-3,8(2*H*,7*H*)-дионов 2{1-6} проводили циклизацией исходных гидразинов 1{1-6} с избытком КДИ в течение 6 часов в среде безводного диметилформамида (Схема 1, Таблица 1). Данное взаимодействие происходит в более мягких условиях, по сравнению с известными реакциями 2-гидразинодиазин-ов с альдегидами [1-8]. Образование циклической системы подтверждено данными элементного анализа и ЯМР-спектроскопии. В спектрах ¹H-ЯМР продуктов реакции исчезают сигналы протонов фрагмента гидразина, и появляется сигнал протона NH триазинового цикла в области 12.90-12.95 м.д. Сигналы протонов Н-5 и Н-6 регистрируются в виде дублетов при 6.76-6.82 м.д. и 6.97-7.01 м.д. соответственно.

Использование в качестве циклизирующего агента сероуглерода в присутствии избытка триэтиламина позволяет получить соответствующие 3-тиоксопроизводные. В ¹H-ЯМР-спектрах *N*⁷-арил-3-тиоксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-8(7*H*)-онов 3{1-6} сигнал протона NH группы наблюдается в более слабых полях при 14.79-14.82 м.д., что свидетельствует о более высокой кислотности группы NH.

Схема 1



Проведение реакции алкилирования соединений 2{1-6} та 3{1-6} позволяет значительно расширить количество синтетически доступных веществ, представленных рядов для проведения скрининговых исследований.

В качестве алкилирующих агентов нами были использованы бензилхлориды и ариламида хлоруксусной кислоты, как наиболее применяемые

реагенты для введения различных заместителей в структуру биологически активных веществ.

Данную реакцию проводили в среде диметилформамида при соотношении реагентов 1:1 в присутствии Na_2CO_3 . Установлено, что в данных условиях с высокой степенью чистоты из реакционной среды выделяются продукты *N*-алкилирования. В ¹H-ЯМР-спектрах конечных продуктов 4{1-9} сигналы протонов метиленовой

группы находятся в области 4.80-5.13 м.ч., что подтверждает направление реакции (Таблица 2).

3-Тиоксопроизводные в реакцию алкилирования вступают в тиолактимной форме [10-11] и образуют продукты S-замещения 5{1-10}. При этом сигнал протонов -CH₂-группы наблюдается при 4.11-4.45 м.д., что характерно для данного направления замещения.

Разработанные нами методики могут быть использованы для синтеза значительных массивов

структур с целью поиска биологически активных соединений.

Выводы. Разработаны методики синтеза N⁷-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пирозин-3,8(2*H*,7*H*)-диононов и их 3-тиоксоаналогов путем циклизации соответствующих N¹-арил-3-гидразинопирозин-2(1*H*)-ононов с КДИ и сероуглеродом соответственно. Проведены реакции алкилирования данных соединений, доказана региоселективность замещения.

Таблица 1- Синтезированные производные N⁷-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пирозин-3,8(2*H*,7*H*)-диононов и их 3-тиоксоаналогов

Соединение	R1, R2	Мол. формула, М.м.	N,% росч./эксп.	Т пл.	Выход, %
2{1}	R1 = H	C ₁₁ H ₈ N ₄ O ₂ 228.21	24.55/ 24.57	> 300	61
2{2}	R1 = 3,4-диMe	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂ 256.27	21.86/ 21.89	> 300	79
2{3}	R1 = 4-OMe	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₃ 258.24	21.70/ 21.68	> 300	76
2{4}	R1 = 4-OEt	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃ 272.27	20.58/ 20.60	> 300	80
2{5}	R1 = 3-F	C ₁₁ H ₇ FN ₄ O ₂ 246.20	22.76/ 22.78	> 300	73
2{6}	R1 = 4-F	C ₁₁ H ₇ FN ₄ O ₂ 246.20	22.76/ 22.72	> 300	74
3{1}	R1 = H	C ₁₁ H ₈ N ₄ OS 244.28	22.94/ 22.96	> 300	61
3{2}	3,4-диMe	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ OS 272.33	20.57/ 20.54	> 300	76
3{3}	R1 = 4-OMe	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂ S 274.30	20.43/ 20.42	> 300	75
3{4}	R1 = 4-OEt	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂ S 288.33	19.43/ 19.45	> 300	81
3{5}	R1 = 3-F	C ₁₁ H ₇ FN ₄ OS 262.27	21.36/ 21.33	> 300	77
3{6}	R1 = 4-F	C ₁₁ H ₇ FN ₄ OS 262.27	21.36/ 21.40	> 300	76
4{1}	R1 = H R2 = 4-ClPhCH ₂	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ 352.78	15.88/ 15.91	> 300	55
4{2}	R1 = H R2 = 4-MePhCH ₂	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ 332.36	16.86/ 16.82	> 300	53
4{3}	R1 = 4-OMe R2 = 4-MePhCH ₂	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃ 362.39	15.46/ 15.43	> 300	64
4{4}	R1 = 4-OMe R2 = 4-ClPhCH ₂	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ O ₃ 382.81	14.64/ 14.66	> 300	71
4{5}	R1 = 4-F R2 = 4-MePhCH ₂	C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ O ₂ 350.36	15.99/ 15.95	> 300	62
4{6}	R1 = 4-F R2 = 4-ClPhCH ₂	C ₁₈ H ₁₂ ClFN ₄ O ₂ 370.77	15.11/ 15.08	> 300	67
4{7}	R1 = 4-OMe R2 = 4-ClPhNHC(=O)CH ₂	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₅ O ₄ 425.83	16.45/ 16.48	> 300	85
4{8}	R1 = 4-F R2 = 4-MePhNHC(=O)CH ₂	C ₂₀ H ₁₆ FN ₅ O ₃ 393.38	17.80/ 17.84	> 300	76
4{9}	R1 = 4-F R2 = 4-ClPhNHC(=O)CH ₂	C ₁₉ H ₁₃ ClFN ₅ O ₃ 413.80	16.92/ 16.91	> 300	78
5{1}	R1 = H R2 = 4-ClPhCH ₂	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ OS 368.86	15.19/ 15.22	> 300	59
5{2}	R1 = H R2 = 4-MePhCH ₂	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ OS 348.43	16.08/ 16.08	> 300	52
5{3}	R1 = 4-OMe R2 = 4-MePhCH ₂	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S 378.48	14.80/ 14.77	> 300	62

5{4}	R1 = 4-OMe R2 = 4-ClPhCH ₂	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ S 398.87	14.05/ 14.07	> 300	69
5{5}	R1 = 4-F R2 = 4-MePhCH ₂	C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S 366.42	15.29/ 15.30	> 300	61
5{6}	R1 = 4-F R2 = 4-ClPhCH ₂	C ₁₈ H ₁₂ ClFN ₄ O ₂ S 386.84	14.48/ 14.46	> 300	67
5{7}	R1 = H R2 = 4-ClPhNHCOCH ₂	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₅ O ₂ S 411.87	17.00/ 17.01	> 300	75
5{8}	R1 = H R2 = 2-CF ₃ PhNHCOCH ₂	C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₂ S 445.43	15.72/ 15.74	> 300	81
5{9}	R1 = 4-OMe R2 = 4-ClPhNHCOCH ₂	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₅ O ₃ S 441.90	15.85/ 15.85	> 300	79
5{10}	R1 = 4-F R2 = 4-ClPhNHCOCH ₂	C ₁₉ H ₁₃ ClFN ₅ O ₂ S 429.86	16.29/ 16.25	> 300	77

Таблица 2 - Спектральные характеристики производных N⁷-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3,8(2Н,7Н)-дионов и их 3-тиоксоаналогов

Соединение	¹ H-ЯМР спектр
2{1}	6.81 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.01 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.35-7.57 (м, 5H, H-2',3',4',5',6'); 12.95 (с, 1H, NH)
2{2}	2.22 (с, 6H, 2CH ₃); 6.79 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.01 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.09-7.31 (м, 3H, H-2',5',6'); 12.91 (с, 1H, NH)
2{3}	3.81 (с, 3H, OCH ₃); 6.79 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 6.99 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.07 (д, J = 7.8, 2H, H-3',5'); 7.32 (д, J = 7.8, 2H, H-2',6'); 12.90 (с, 1H, NH)
2{4}	1.32 (т, J = 7.8, 3H, CH ₃); 4.08 (кв, J = 7.8, 2H, OCH ₂); 6.76 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 6.97 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.08 (д, J = 7.8, 2H, H-3',5'); 7.30 (д, J = 7.8, 2H, H-2',6'); 12.90 (с, 1H, NH)
2{5}	6.82 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.01 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.24-7.42 (м, 3H, H-2',4',5'); 7.54 (кв, J = 5.2, 1H, H-6'); 12.95 (с, 1H, NH)
2{6}	6.80 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 6.98 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.34 (т, J = 8.2, 2H, H-3',5'); 7.41-7.54 (м, 2H, H-2',6'); 12.91 (с, 1H, NH)
3{1}	7.12 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.22 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.32-7.59 (м, 5H, H-2',3',4',5',6'); 14.80 (с, 1H, NH)
3{2}	2.25 (с, 6H, 2CH ₃); 7.06 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.11-7.32 (м, 4H, H-6, 2',5',6'); 14.79 (с, 1H, NH)
3{3}	3.81 (с, 3H, OCH ₃); 7.01 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.08 (д, J = 7.8, 2H, H-3',5'); 7.20 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.33 (д, J = 7.8, 2H, H-2',6'); 14.82 (с, 1H, NH)
3{4}	1.31 (т, J = 7.8, 3H, CH ₃); 4.06 (кв, J = 7.8, 2H, OCH ₂); 7.01 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.08 (д, J = 7.8, 2H, H-3',5'); 7.20 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.35 (д, J = 7.8, 2H, H-2',6'); 14.81 (с, 1H, NH)
3{5}	7.16 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.25 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.29-7.42 (м, 3H, H-2',4',6'); 7.58 (кв, J = 5.2, 1H, H-6'); 14.82 (с, 1H, NH)
3{6}	7.05 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.20 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.34 (т, J = 8.2, 2H, H-3',5'); 7.41-7.54 (м, 2H, H-2',6'); 14.81 (с, 1H, NH)
4{1}	5.12 (с, 2H, CH ₂); 6.84 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.04 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.26-7.58 (м, 9H, H-2',3',4',5',6', 2'',3'',5'',6'')
4{2}	2.24 (с, 3H, CH ₃); 5.05 (с, 2H, CH ₂); 6.84 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.04 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.13 (д, J = 7.9, 2H, H-2'',6''); 7.20 (д, J = 7.9, 2H, H-3'',5''); 7.32-7.58 (м, 5H, H-2',3',4',5',6')
4{3}	2.25 (с, 3H, CH ₃); 3.80 (с, 3H, OCH ₃); 5.07 (с, 2H, CH ₂); 6.81 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 6.98-7.10 (м, 3H, H-6, 3',5'); 7.13 (д, J = 7.9, 2H, H-2'',6''); 7.20 (д, J = 7.9, 2H, H-3'',5''); 7.33 (д, J = 7.8, 2H, H-2',6')
4{4}	3.81 (с, 3H, OCH ₃); 5.13 (с, 2H, CH ₂); 6.82 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 6.98-7.11 (м, 3H, H-6, 3',5'); 7.26-7.42 (м, 6H, H-2',6', 2'',3'',5'',6'')
4{5}	2.27 (с, 3H, CH ₃); 5.07 (с, 2H, CH ₂); 6.85 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.06 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.13 (д, J = 7.9, 2H, H-2'',6''); 7.20 (д, J = 7.9, 2H, H-3'',5''); 7.34 (т, J = 8.2, 2H, H-3',5'); 7.41-7.54 (м, 2H, H-2',6')
4{6}	5.12 (с, 2H, CH ₂); 6.85 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.06 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.28-7.60 (м, 8H, H-2',3',5',6', 2'',3'',5'',6'')
4{7}	3.81 (с, 3H, OCH ₃); 4.80 (с, 2H, CH ₂); 6.84 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.02-7.14 (м, 3H, H-6, 3',5'); 7.33-7.41 (м, 4H, H-2',6', 3'',5''); 7.59 (д, J = 8.2, 2H, H-2'',6''); 10.45 (с, 1H, NH)
4{8}	2.25 (с, 3H, CH ₃); 4.81 (с, 2H, CH ₂); 6.88 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.06-7.18 (м, 3H, H-6, 3'',5''); 7.28-7.58 (м, 6H, H-2',3',5',6', 2'',3'',5'',6''); 10.22 (с, 1H, NH)
4{9}	4.82 (с, 2H, CH ₂); 6.89 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.10 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.36 (т, J = 8.2, 2H, H-3',5'); 7.48-7.69 (м, 6H, H-2',6', 2'',3'',5'',6''); 10.50 (с, 1H, NH)
5{1}	4.45 (с, 2H, CH ₂); 7.17 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.26-7.34 (м, 5H, H-6, 2',3',5',6'); 7.42-7.58 (м, 5H, H-4',2'',3'',5'',6'')
5{2}	2.25 (с, 3H, CH ₃); 4.37 (с, 2H, CH ₂); 7.04-7.22 (м, 5H, H-5, 2'',3'',5'',6''); 7.27 (д, 1H, H-6); 7.38-7.60 (м, 5H, H-2',3',4',5',6')
5{3}	2.25 (с, 3H, CH ₃); 3.81 (с, 3H, OCH ₃); 4.39 (с, 2H, CH ₂); 7.04-7.27 (м, 8H, H-5,6, 3',5', 2'',3'',5'',6''); 7.35 (д, J = 7.8, 2H, H-2',6')
5{4}	3.81 (с, 3H, OCH ₃); 4.45 (с, 2H, CH ₂); 7.04-7.13 (м, 3H, H-5, 3'',5''); 7.18-7.45 (м, 7H, H-6, 2',3',5',6', 2'',6'')

5{5}	2.25 (с, 3H, CH ₃); 4.37 (с, 2H, CH ₂); 7.10 (д, J = 7.9, 2H, H-2'',6''); 7.16-7.22 (м, 3H, H-5, 3'',5''); 7.26-7.44 (м, 3H, H-6, 3',5'); 7.46-7.54 (м, 2H, H-2',6')
5{6}	4.45 (с, 2H, CH ₂); 7.17 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.26-7.57 (м, 9H, H-6, 2',3',5',6', 2'',3'',5'',6'')
5{7}	4.11 (с, 2H, CH ₂); 7.22 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.31-7.62 (м, 10H, H-6, 2',3',4',5',6', 2'',3'',5'',6''); 10.37 (с, 1H, NH)
5{8}	4.15 (с, 2H, CH ₂); 7.25 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.31-7.62 (м, 10H, H-6, 2',3',4',5',6', 3'',4'',5'',6''); 9.95 (с, 1H, NH)
5{9}	3.81 (с, 3H, OCH ₃); 4.11 (с, 2H, CH ₂); 7.06 (д, J = 7.8, 2H, H-3',5'); 7.18 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.32-7.38 (м, 4H, H-2',6', 3'',5''); 7.46 (д, J = 4.8, 1H, H-6); 7.51-7.61 (м, 2H, H-2'',6''); 10.35 (с, 1H, NH)
5{10}	4.15 (с, 2H, CH ₂); 7.22 (д, J = 4.8, 1H, H-5); 7.31-7.44 (м, 4H, H-3',5', 3'',5''); 7.46-7.61 (м, 5H, H-6, 2',6', 2'',6''); 10.41 (с, 1H, NH)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1 Nelson P. J. 1,2,4-Triazoles. VI. The Synthesis of Some s-Triazolo[4,3-a]pyrazines / P. J. Nelson, K.T. Potts // J. Org. Chem.– 1962.– № 27 (9).– P. 3243–3248.
- 2 Schneller S.W. Formycin analogs. I. Model studies in the preparation of an isomer of formycin and related derivatives (s-triazolo[4,3-a] pyrazines) / S.W. Schneller, J.L. May // J. Heterocyclic Chem.– 1978.– № 15.– P. 987.
- 3 Makino. A facile synthesis of novel tricyclic compounds, tetrazoloquinoxalines and 1,2,4-triazoloquinoxalines / Makino, Kenzi [et al.] // Heterocycles.– 1985.– № 23 (8).– P. 2025–2034.
- 4 Rashed N. A facile synthesis of novel triazoloquinoxalinones and triazinoquinoxalinones / N. Rashed [et al.] // J. Heterocyclic Chem.– 1990.– № 27 (3).– P. 691–694.
- 5 Krishnan V.S.H. Reaction of 3-hydrazinoquinoxalin-2(1H)-one with aromatic/heteroaromatic carboxylic acids using diphenylphosphoryl azide: synthesis and antiallergic activity of s-triazolo[4,3-a]quinoxalin-4-ones / V. S. H. Krishnan [et al.] // Indian J. Heterocyclic Chem.– 1994.– № 3 (4).– P. 227–232.
- 6 Kim D. (2R)-4-Oxo-4-[3-(Trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: A Potent, Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes / D. Kim, L. Wang [et al.] // J. Med Chem.– 2005.– № 48(1).– P. 141–151.
- 7 Waly. Utilization of 2,3-hydrazinylquinoxalin-2-ol in the synthesis of fused quinoxaline ring systems / Waly, A. Mohamed [et al.] // An Indian J.– 2009.– № 5(3).– P. 348–356.
- 8 Ajani O.O. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of phenyl- and furan-2-yl[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-4(5H)-one and their hydrazone precursors / O. O. Ajani, O. C. Nwinyi // Canadian J. of Pure & Applied Sciences.– 2009.– № 3 (3).– P. 983–992.
- 9 Kovalenko S.S. A suitable synthesis of [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one derivatives / S.S. Kovalenko, K.Yu. Kulikovska, O.G. Drushlyak, I.O. Zhuravel, S.M. Kovalenko, V.P. Chernykh // Chem. of Heterocyclic Compounds.– 2014. – № 8. – P. 1243–1249.
- 10 Fathalla W. Regioselectivity of electrophilic attack on 4-methyl-1-thioxo-1,2,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one. Part 1: Reactions at the Sulfur atom / W.Fathalla, M.Cajan, P.Pazdera // Molecules.– 2001.– №6.– P. 557–573.
- 11 Синтез и превращения алкил 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилатов / С.Н.Коваленко, С.В.Власов, А.И.Федосов, В.П.Черных // Журнал орг. та фармац. хімії.– 2007.– Т. 5, вип. 3 (19).– С. 34–40.

К.Ю. КУЛИКОВСКАЯ, И.А. ЖУРАВЕЛЬ, У.М. ДАТХАЕВ *, А.Г. ДРУШЛЯК,
С.С. КОВАЛЕНКО, С.Н. КОВАЛЕНКО

Ұлттық фармацевтикалық университеті, Харьков қ,
* С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті

**[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПИРАЗИНДЕР ҚАТАРЫНДАҒЫ ЖАҢА ТУЫНДЫЛАРДЫ ПОТЕНЦИАЛДЫ
ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ АГЕНТ РЕТІНДЕ СИНТЕЗДЕУ**

Түйін: [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразиндер қатарындағы туындылардың оксалам қышықылық амидтерін алмастыру негізіндегі синтетикалық сызбалары құрастырылды, ол осы туындының құрамына 3 және 7 гетероцикл жағдайында мақсаттық өнімдерді енгізуге мүмкіндік береді. орынбасу Разработана синтетическая схема получения производных Усынылған сызба скринингтік фармакологиялық зерттеулерді жүргізу үшін айтарлықтай көлемдегі мақсаттық өнімдерді синтездеуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: 3-гидразинопиразин-2(1H)-ондар, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразиндер, циклизация, алкилрлер.

K.YU. KULIKOVSKA, I.O. ZHURAVEL, U.M. DATKHAYEV*, DRUSHLYAK O.G.,
S.S. KOVALENKO, S.M. KOVALENKO

The National University of Pharmacy, Kharkiv

*Asfendiyarov Kazakh National Medical University

SYNTHESIS OF NEW [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-a]PYRAZINE DERIVATIVES AS POTENTIAL PHARMACEUTICAL AGENTS

Resume The synthetic scheme for synthesis of [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine derivatives based on substituted amides of oxalamic acids was developed. This scheme makes it possible to bring into the structure, of the desired products, the various substituents in position 3 and 7 of heterocycle. The proposed approach allows to realize the synthesis of large arrays of target products for screening pharmacological studies.

Keywords: 3-hydrazinopyrazin-2(1H)-ones, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazines, cyclization, alkylation.

УДК.615.322:544.02

А.А. МИРХАЛИКОВ, А.А. МАМЕКОВА, К.ДЖ. КУЧЕРБАЕВ, А.К. ПАТСАЕВ

Южно-Казахстанская Государственная Фармацевтическая академия,

г. Шымкент, Республика Казахстан, e-mail: mirkhalikov@bk.ru

ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ *ASTRAGALUS TURCZANINOWII*

В продолжение исследований биологически активных веществ растений рода астрагал, произрастающих на Юге Казахстана, нами выделены два индивидуальных вещества из растения астрагала турчанинова - тритерпеноид олеананового ряда, олеаноловая кислота и соединение 4-(2,2,3-триметил-5-оксоциклопентилиден)-бутановая кислота.

Ключевые слова: *Astragalus turczaninowii*, экстракция, тритерпеноиды, фитохимия.

Введение. Вторичные метаболиты имеют функциональное значение не на уровне клетки, а на уровне целого растения. Чаще всего эти соединения выполняют в растениях «экологические» функции, т.е. защищают растение от различных вредителей и патогенов, участвуют в размножении растений. Основными признаками вторичных метаболитов являются, присутствие не во всех организмах, относительно небольшой молекулярный вес, синтез из небольшого набора исходных соединений и наличие биологической активности. В настоящее время существуют различные пути классификации вторичных метаболитов. В основном вторичные метаболиты подразделяются на алкалоиды, изопреноиды (терпеноиды) и фенольные соединения. Наличие широкой биологической активности у вторичных метаболитов обуславливает их применение при лечении различных заболеваний. Основным преимуществом природных соединений перед синтетическими лекарственными препаратами это их низкая токсичность на организм. Таким образом, научно-исследовательские работы по выделению и установлению химического строения вторичных метаболитов из растительного сырья, а также исследования биологических свойств вторичных метаболитов имеет большое значение для разработки перспективных лекарственных препаратов.

Обзор зарубежной литературы показывает, что одним из перспективных в качестве объектов научных исследований, которые с древнейших времен применяются в традиционной медицине востока, являются различные виды растений рода *Astragalus*. Имеются результаты биологических исследований, показывающие наличие

перспективных активностей у различных экстрактов и индивидуальных веществ выделенных из растений рода *Astragalus* [1]. Во Флоре Казахстана описано 307 видов *Astragalus*, среди которых 143 вида произрастает на Юге Казахстана [2]. В литературе имеются сведения о 12 видах *Astragalus*, которые применяются в народной медицине в Казахстане. Однако, с фитохимической точки ни один из произрастающих в Казахстане видов данного рода не исследован, хотя представляют перспективное значение для науки и фармацевтической промышленности.

Цель исследования: выделение индивидуальных биологически активных веществ (БАВ) из *Astragalus turczaninowii*, идентификация известных веществ и установление структуры новых соединений.

Методы и материалы. Надземная часть растения *Astragalus turczaninowii* были собраны в Арыском районе, село Кожатогай, Южно-Казахстанской области, в научно - исследовательском объекте «Бактыолен» «Юго-Западного научно-исследовательского института животноводства и растениеводства» РК в в конце мая 2013 года. Качественные реакции на содержание различных классов биологически активных веществ в растительном сырье по общепринятым методикам [3-5].

Для тонкослойной хроматографии использовали силикагель, содержащий 10% гипса, просеянный через сито с размером отверстий 0.05 мм и на пластинках Silufol, а для колоночной хроматографии - силикагель марки «КСК» с размером частиц 0.1 - 0.08 мм и 0.16 - 0.1 мм.