

УДК 542.913:547.87

А.М.ДЕМЧЕНКО, д-р фармац. наук, П.М.КОВБАСА, аспірант, В.В.СУХОВЄСВ, д-р хім. наук, Т.А.БУХТІАРОВА, д-р мед. наук, О.Є.ЯДЛОВСЬКИЙ, канд. біол. наук

Інститут фармакології та токсикології

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ
[1,3,4]ТІАДІАЗОЛО[2,3-с][1,2,4]ТРИАЗИНУ

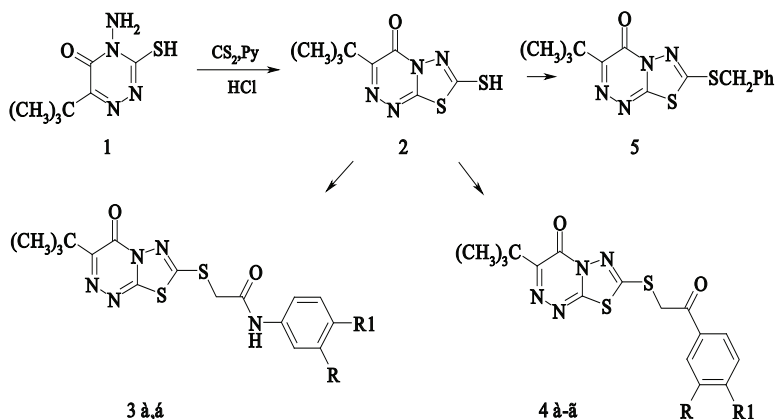
Ключові слова: 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-он; 7-сульфаніл-3-(*трет*-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-он; анальгезуюча та протизапальна активність; α -хлорацетаміди; галогенкетони; бензилгалогеніди

Конденсацією 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону з дисульфідом карбону отримано 7-сульфаніл-3-(*трет*-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4]-триазин-4-он. Взаємодією останнього з алкілюючими реагентами синтезовано ряд похідних, які виявляють високу анальгезуючу та протизапальну активність.

Серед похідних 1,2,4-триазину виявлено багато речовин, що виявляють широкий спектр біологічної дії. Так, серед них відомі антимікробні препарати [1–3], речовини з високою протизапальною та анальгезуючою активністю [4, 5], а також сполуки, що діють на центральну нервову систему [6], виявляють антиканцерогенну активність та проти ВІЛ-інфекції [7]. Нами показано, що похідні 3-(4-аміно(Н)-3-*S*-арил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-іл)пропіонової кислоти можуть бути ефективними для пошуку нових анти- та прооксидантів [8]. Біологічну активність алкілованих похідних 7-сульфаніл-3-(*трет*-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-ону до початку наших робіт не описано.

Тому метою зазначеної роботи є синтез нових гетероциклічних сполук на основі 7-сульфаніл-3-(*трет*-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-ону та його алкілованих похідних і пошук серед них речовин з анальгезуючою та протизапальною дією.

Нами здійснено синтез біциклічних похідних 1,2,4-триазину шляхом обробки 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилсульфаніл-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону (**1**) дисульфідом карбону. Реакція відбувається під час кип'ятіння сполуки (**1**) з трикратним надлишком карбон дисульфіду в розчині піридину. Дією на піридинову сіль, що утворилася, концентрованою хлоридною кислотою нами одержано 7-сульфаніл-3-(*трет*-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4]-триазин-4-он (**2**) з виходом 93%. Алкілюванням останнього α -хлорацетамідами, галогенкетонами та бензилгалогенідами синтезовані відповідні *N*-1-арил-2-[3-(*трет*-бутил)-4-оксо-4Н-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]-триазин-7-іл-сульфаніл]ацетаміди (**3а**, **б**), 3-*трет*-бутил-7-[2-арил-2-оксоетилсульфаніл]-4Н-[1,3,4] тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-они (**4а-г**) та 7-бензилсульфаніл-3-*трет*-бутил-4Н-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-он (**5**):



де **3а** $RR_1 = -O(CH_2)_2O-$, **3б** $R=H$, $R_1=F$, **4а** $R=H$, $R_1=Br$, **4б** $R=H$, $R_1=OCHF_2$,
4в $RR_1 = -O(CH_2)_2O-$, **4г** $R=H$, $R_1 = C(CH_3)_3$

Будову синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом (табл. 1) та ПМР-спектроскопією (табл. 2).

Т а б л и ц я 1
Характеристики сполук (3а, б, 4а-г, 5)

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %		Формула	Розраховано, %	
			N	S		N	S
3 а	82	226-8	16,2	14,8	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂	16,4	14,6
3 б	76	218-9	17,8	16,3	C ₁₆ H ₁₆ FN ₅ O ₂ S ₂	17,9	16,1
4 а	83	216-7	14,8	16,9	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₂ S ₂	14,6	17,0
4 б	79	186-7	13,1	15,0	C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₃ S ₂	13,3	15,1
4 в	76	141-3	13,4	15,3	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₂	13,6	15,4
4 г	82	176-8	13,6	15,5	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂	13,4	15,4
5	61	114-6	16,5	19,1	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OS ₂	16,8	19,3

Т а б л и ц я 2
Спектральні характеристики сполук (3а, б, 4а-г, 5)

Сполука	ПМР-спектр (DMSO-d ₆) δ, м.д.				
	CH ₂ , с (2H)	C(CH ₃) ₃ , (9H,с)	NH (1H,с)	H аром.	Інші сигнали
3 а	4,35	1,44	10,04	6,64–7,15 м (3H)	4,19 (4H, м, O(CH ₂) ₂ O)
3 б	4,38	1,45	10,25	6,96–7,50 д-д (4H)	–
4 а	5,18	1,37	–	7,80–8,03 д-д (4H)	–
4 б	5,10	1,42	–	7,34–7,99 д-д (4H)	7,12 (1H, т, OCHF ₂)
4 в	5,03	1,42	–	6,90–7,59 м (3H)	4,33 (4H, м, O(CH ₂) ₂ O)
4 г	5,08	1,42	–	7,06–8,0 д-д (4H)	1,34 (9H с, (CH ₃) ₃ C)
5	4,64	1,43	–	7,28–7,53 м (5H)	–

У ПМР-спектрах (табл.2) сполук (3–5) наявні сигнали *трет*-бутильного фрагмента у вигляді синглету в ділянці 1,37–1,45 м.д. Сигнали протонів метиленової групи SCH₂ зареєстровано при 4,35–5,18 м.д., а ароматичних протонів – в ділянці 6,64–8,03 м.д.

Фармакологічні дослідження проведено на білих нелінійних мишах масою тіла 18–22 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Інституту фармакології та токсикології АМН України.

Вивчення гострої токсичності синтезованих сполук проведено за методом В.Б.Прозоровського зі співавторами [9]. При внутрішньошлунковому введенні в ході експерименту протягом 14 діб здійснювали спостереження за тваринами та враховували їхню загибель.

Вивчення анальгезуючої активності синтезованих нами сполук проводили на моделі хімічної ноцицептивної стимуляції – “корчі”, що спричинені ацетатною кислотою [11], та специфічної протизапальної активності на моделі карагенінового набряку [10].

При визначенні протизапальної та антиноцицептивної активності досліджувані речовини вводили тваринам внутрішньошлунково в дозі 25 мг/кг. У всіх дослідженнях тестові речовини вводили тваринам у вигляді водно-спиртової емульсії (емульгатор твін-80) в об’ємі, який не перевищує 0,5 мл.

Результати досліджень протизапальної та анальгезуючої активності сполук (3а-б, 4а-г, 5) узагальнено в табл.3.

Т а б л и ц я 3

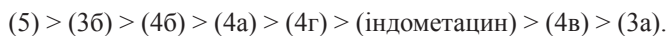
Протизапальна та анальгезуюча активність сполук **3а, б, 4а-г, 5**

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг	Протизапальна активність, процент	
		інгібіції набряку	Анальгезуюча активність, процент інгібіції „корчів”
3а	>2500	-44,6	-38,1
3б	>2500	0	- 56,7*
4а	>2500	-5,6	-46,8*
4б	>2500	-1,7	-64,2*
4в	>2500	-42,2*	-59,8*
4г	2500	-23,9	-65,2*
5	>2500	+3,3	-61,7*
Індометацин	160	-26,0*	-50,3*

П р и м і т к а: P<0,05, за критерієм Стьюдента.

У ході досліджень встановлено, що протестовані сполуки є малотоксичними (ЛД50 перевищує 2500 мг/кг) та виявляють протизапальні та/чи анальгезуючі властивості. Протизапальна активність сполуки (**3а**) на моделі карагенінового набряку в 1,6 разу перевищує таку індометацину, тоді як анальгезуюча дія сполук (**3б, 4в, 4б, 5 та 4г**) перевищує таку еталону лише на 12,7 – 29,6 %. Найбільшу анальгезуючу активність виявили сполуки (**4г**) та (**4б**).

Простежується і певна кореляція між фармакологічною дією сполук та їх будовою (природою, стеричними та електронними властивостями замісників у бензеновому кільці). Так, протизапальна активність на моделі карагенінового набряку збільшується у ряду сполук:



Аналіз отриманих дає підставу зробити висновок, що похідним 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4]триазин-4-ону притаманна антиноцицептивна активність. При цьому, залежно від природи радикала в ароматичному кільці, можна отримати як чистий анальгетик, так і речовини, що водночас мають протизапальні та антиноцицептивні властивості.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹Н синтезованих сполук записано на приладі «Bruker-300», робоча частота – 300 МГц, розчинник – ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС.

Методика синтезу 7-сульфаніл-3-третбутил-4Н-1,3,4]тіадіазоло[2,3-с] [1,2,4] триазин-4-ону (2)

До розчину, що містить 10,0 г (0,05 моль) 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-метилсульфаніл-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону у 20 мл піридину, додають 9,03 мл (0,15 моль) CS₂ і кип'ячать протягом чотирьох годин. Після охолодження реакційної суміші піридинову сіль нейтралізують концентрованою хлоридною кислотою, промивають крижаною водою і кристалізацією з етанолу. Одержують 11,25 г (93%) сполуки 2.

Загальна методика синтезу N1-арил-2-[3-(трет-бутил)-4-оксо-4Н-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7-ілсульфаніл]ацетамідів (3а, б)

У 20 мл етилового спирту розчиняють 0,28 г КОН і додають 1,2 г (0,01 моль) 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-ону, кип'ячать до зникнення осаду. Потім додають еквімолярну кількість α-хлорацетаміду, розчиненого в етанолі. Після охолодження додають до реакційної суміші 60 мл води. Продукт, що випадає, фільтрують і кристалізують із суміші ізопропанолу та етанолу у співвідношенні 1:1.

Загальна методика синтезу 3-трет-бутил-7-[2-арил]-2-оксо-етилсульфаніл]-4Н-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-онів (4а-г)

У 20 мл етанолу розчиняють 1,2 г 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4]триазин-4-ону і 0,28 г КОН, а в іншому стаканчику – при нагріванні розчиняють еквімолярну кількість галогенкетону в мінімальному об'ємі етанолу. Розчини зливають і

кип'ятять до випадання осаду. Осад, що випав, відфільтровують і промивають водою. Перекристалізують з етанової кислоти.

Синтез 7-бензилсульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-ону (5)

При нагріванні розчиняють в етиловому спирті 1,2 г 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с] [1,2,4]триазин-4-ону та 0,28 г КОН. До реакційної суміші додають 0,63 г бензилхлориду, розчиненого в 10 мл етанолу, кип'ятять протягом 15 хв, охолоджують до кімнатної температури, додають 10 мл води і залишають до утворення осаду. Кристалічну речовину, що утворилася, відфільтровують і перекристалізують з ізопропанолу.

Висновки

1. Здійснено синтез 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4] тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-ону та його похідних, які протестовано на анальгезуючу та протизапальну активність.

2. Виявлено, що в ряду 3-трет-бутил-7-[2-арил-2-оксоетилсульфаніл]-4Н-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-ону можливий пошук нових протизапальних та анальгезуючих засобів.

1. *Abd El-Samii, Zakaria.K., El-Feky S.A.* // J.Chem.Technol. Biotechnol. – 1995, 63,135-140. Chem. Abstr., – 1995, 123, 256602k.

2. *Miki, Hideki; Aoki, Isao; Iwanaga, Koichi* (Takeda Seiyaku K. K., Japan) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09,124,617* [97,124,617] (Cl. C07D253/06), 13 May 1997, JP Appl. 95/220,894, 29 Aug 1995; (Japan).

3. *Mohan J.K.* // Indian J. Chem., Sect. B, – 1990, – 29B, – 645–647.

4. *Sztanke K., Tkaczynski T.* // Acta Pol. Pharm., – 1997, – 54, – 147–149.

5. *Takasugi Hisashi; Sakai, Hiroyoshi; Tanaka, Akito; Ishikawa, Takatoshi* (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) PCT Int. Appl. WO 92 02,513 (Cl. C07D253/065), 20 Feb 1992, GB Appl. 90/17,183, 06 Aug 1990.

6. *Torrens Jover, Antoni; Frigola Constansa, Jordi* // PCT Int. Appl. WO 97 20,827 (Cl. C07D253/06), 12 Jun 1997, FR Appl. 95/14,354, 5 Dec 1995.

7. *El-Gendy, Z; Abdel Rahman, R.M.* // Indian J. Heterocycl. Chem., – 1995, 4, – 293–296.

8. *Ковбаса П.М., Демченко А.М., Суховеев В.В., Смольський А.С.* // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 6 – С.63–68.

9. *Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М.* // Фармокология и токсикология. – 1978. – №4. – С.497–501.

10. *Тринус Ф.П., Мохарт Н.А., Клебанов Б.М.* Нестероидные противовоспалительные средства.– К.: Здоров'я, 1975. – С.239.

11. *Wood R.L.* Animal models in analgesic testing.// Analgesics: neurochemical, behavioral and clinical perspectives / Eds: M.Kuhar, J.Pasternak. – NewYork: Raven Press, 1941. – Vol. 42. – P. 74.

Надійшла до редакції 24.12.2010.

А.М.Демченко, П.Н.Ковбаса, В.В.Суховеев, Т.А.Бухтиарова, О.Е.Ядловский

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ [1,3,4]ТИАДИАЗОЛО[2,3-с] [1,2,4]ТРИАЗИНА

Ключевые слова: 4-амино-6-(трет-бутил)-3-метилтио-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-он; 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-он; анальгезирующая и противовоспалительная активность; α -хлорацетамиды; галогенкетоны; бензилгалогениды

Конденсацией 4-амино-6-(трет-бутил)-3-метилтио-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-она с сероуглеродом получен 7-сульфаніл-3-(трет-бутил)-4-Н-[1,3,4]тіадіазоло-[2,3-с][1,2,4] триазин-4-он. Взаимодействием последнего с алкилирующими реагентами синтезирован ряд производных, которые проявляют высокую анальгезирующую и противовоспалительную активность.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF DERIVATIVES OF [1,3,4] THIADIASOL [2,3-c] [1,2,4] TRIAZINE

Key words: 4-amino-6-(tert-butyl)-3-methylthio-4,5-dihydro-1,2,4-triazine-5-on, 7-sulfanyl-3-(tert-butyl)-4-H-[1,3,4]thiadiazol-[2,3-c][1,2,4] triazine-4-on; analgesic and anti-inflammatory activity; α -chloracetamids; haloketones; benzylhalogenides

S U M M A R Y

The 7-sulfanyl-3-(tert-butyl) - 4-N-[1,3,4] thiadiazolo-[2,3-c] [1,2,4]-triazine-4-on is obtained by condensation of 4-amino-6-(tert-butyl)-3-methylthio-4, 5-dihydro-1, 2,4-triazine-5-on with disulfide of carbon. Several derivatives which exhibit high analgesic and anti-inflammatory activity are synthesized by means of reactions of the latter with alkylating reagents.