

СИНТЕЗ ТА АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ [1,3]ТІАЗОЛО[4,5-*d*]ПІРИДАЗИН-4(5*H*)-ОНІВ

Ключові слова: [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-они, анальгетична активність

Аналіз джерел літератури свідчить про беззаперечне лідерство гетероциклічних сполук як потенційно активних фармацевтичних субстанцій для інноваційних лікарських засобів. Саме модифікація різноманітних гетероциклічних систем часто приводить до одержання нових біологічно активних речовин. Перспективними гетероциклічними сполуками є [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-они. Зацікавленість до поглибленого вивчення хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей [1,3]тіазоло-[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів пов'язана з тим, що похідні даної гетероциклічної системи синтетично доступні реакційноздатні біологічно активні речовини [1–5]. У зв'язку з цим доцільно було синтезувати нові похідні [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів з метою пошуку потенційних лікарських речовин з протизапальною та анальгетичною дією.

Матеріали та методи дослідження

Для одержання похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону (**11a-i**) використовували відомі синтетичні підходи [1–5].

Структуру синтезованих сполук підтверджено фізико-хімічними методами, характеристики яких наведено в експериментальній частині.

Дослідження їхньої анальгетичної активності здійснено на білих нелінійних мишах (самці та самиці) масою 20 ± 2 г на моделях гарячої пластини [6] та оцтовокислих «корчів» [7]. Експериментальні дослідження (модель гаряча пластина) проводили на приладі Hot plate. Для досліду відбирали тварин, для яких латентний період реакції облизування лапки не перевищував 20 с. Після відбору тварин їх зважували та маркували. Тваринам дослідної групи досліджуваний сполуки вводили внутрішньошлунково в дозі, еквімолярній до дози диклофенаку натрію. Тварини контрольної групи отримували розчинник (дистильована вода). Через годину кожну тварину розміщували на гарячій пластині та вимірювали латентний період облизування лапи. Оцтовокислі «корчі» моделювали внутрішньоочеревинним введенням розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла тварини. Підрахунок кількості «корчів» проводили через 1 год після введення розчину оцтової кислоти. Порівнювали число «корчів» у тварин дослідних та контрольних груп. Як препарат порівняння використовували субстанцію диклофенаку натрію (Diclofenac-Natrium) в дозі 3,2 мг/кг, яку вводили внутрішньошлунково. Статистичну обробку даних здійснювали з використанням критерію Стьюдента [8]. Результати досліджень з анальгетичної активності синтезованих сполук подано в таблиці.

Таблиця

Аналгетична активність нових похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону

Сполука	Доза, мг/кг	В тесті гаряча пластина	В тесті оцтовокислих «корчів»
		зміна латентного періоду реакції, %	інгібування «корчів», %
11a	3,9	+28,01	-64,3*
11b	4,16	+91,1**	-42,7
11c	4,52	+81,1*	-9,1
11d	4,97	+44,9	-76,2*
11e	4,52	+99,7**	-50,0**
11f	4,24	+47,80	-20,0
11g	4,56	+51,20**	-53,7**
11h	4,84	+65,1*	-61,5**
11i	4,67	+25,4	-39,6
Диклофенак натрію	3,20	+109,00*	-73,00*

Примітки: * $P < 0,05$ порівняно з контролем;

** $P < 0,1$ порівняно з контролем (розглядається як тенденція).

Результати дослідження та їх обговорення

Похідні [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону (**11a-i**) одержують з високими виходами при використанні відомих синтетичних підходів у декілька стадій [1–5]. Загальна схема хімічного синтезу нових похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону (**11a-i**) наступна (рис. 1):

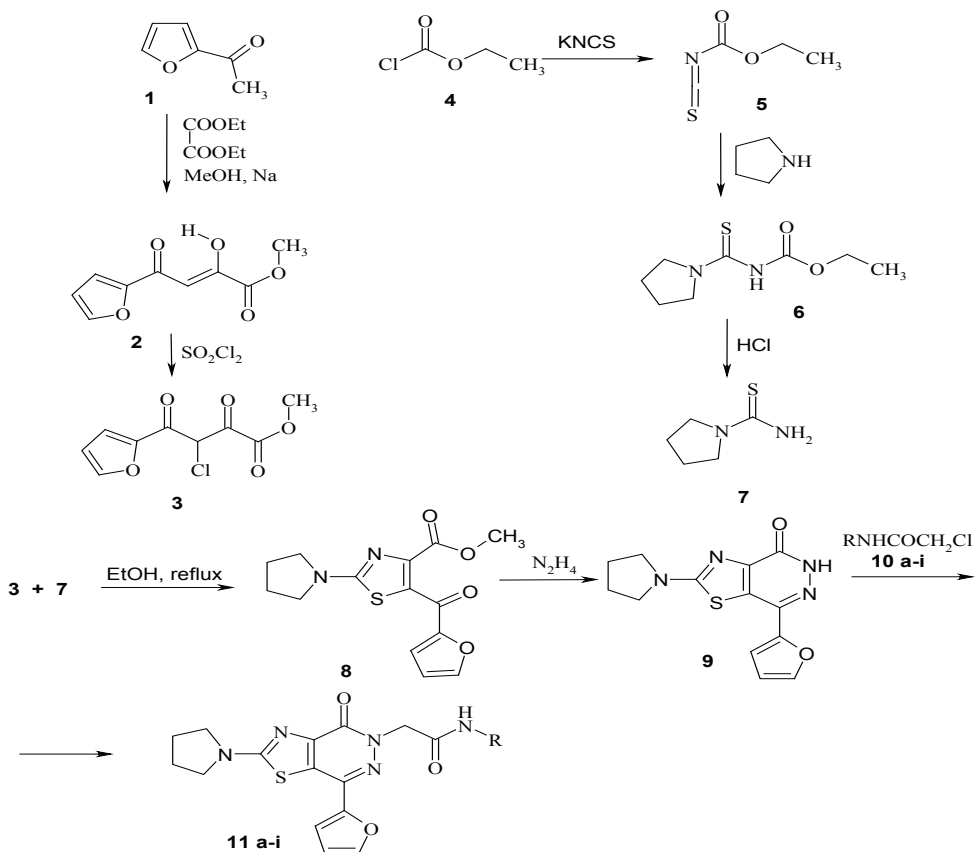


Рис. 1. Схема хімічного синтезу нових похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону (**11a-i**),

де: R; 11a – $(\text{CH}_3)_2\text{C}-$; 11b – $(\text{CH}_2)_4\text{CH}-$; 11c – $4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$; 11d – $4\text{-C}_2\text{H}_5\text{O-C(O)-C}_6\text{H}_4-$; 11e – $2,6\text{-(CH}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_4-$; 11f – C_6H_5- ; 11g – $[3,4\text{-}(\text{-OCH}_2\text{O-})\text{-C}_6\text{H}_3]$; 11h – $2,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_4-$; 11i – $4\text{-H}_2\text{NC(O)-C}_6\text{H}_4-$;

При взаємодії 2-ацетилфурану (**1**) з діетилоксалатом у сухому метанолі в присутності еквівалентної кількості метилату натрію з виходом в 87% утворюється метил 4-(2-фурил)-2,4-діоксобутаноат (**2**). Судячи зі спектрів ядерного магнітного резонансу на ядрах (ЯМР) ^1H виявляється, що сполука (**2**) в розчині хлороформу існує в енольній формі. При хлоруванні 2,4-діоксобутаноату (**2**) сульфурилхлоридом в хлороформі одержують 3-хлорпохідне (**3**). Несиметрична тіосечовина (**7**) одержана з карбетоксипохідного (**6**), яке утворюється при взаємодії піролідину та ізотіоціанату (**5**) з виходом 90 %. При циклізації сполук (**3**) та (**7**) в умовах реакції Ганча було одержано заміщений тiazол (**8**), який при кип'ятінні з надлишком гідразин-гідрату в етиловому спирті протягом 3-х год перетворюється в [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-он (**9**). Алкілування 7-(2-фурил)-2-піролідин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону (**9**) проводили *N*-заміщеними хлороацетамидами (**10a-i**) в розчині диметилформаміду в присутності розчину NaOH (2*N*). При цьому утворювалися 5-заміщені [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-они (**11a-i**).

Встановлено, що похідні [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-ону (**11a-i**) мають певну аналгетичну активність. Окрім того, виявлений рівень активності в обох тестах характеризує частину сполук як перспективних для поглиблених досліджень «доза – ефект». Зокрема, на моделі гаряча пластина значущу аналгетичну активність виявили речовини: **11b,c,e,h,g**, для яких латентний період реакції збільшується на 51,2 – 99,7 %. На моделі вісцерального болю – оцтовокислі «корчі» – вірогідну антиноцицептивну активність, еквівалентну з активністю препарату порівняння, виявили сполуки **11a,d,e,h,g**.

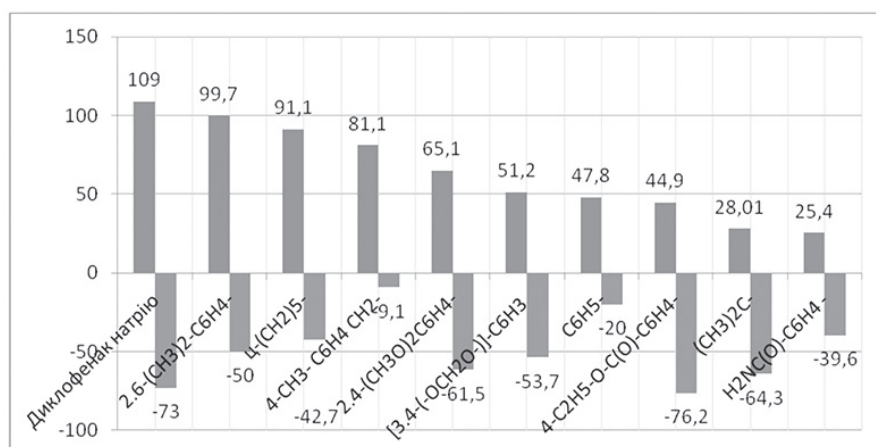


Рис. 2. Аналгетична активність - структура замісника в положенні 5 гетероциклу 5-*N*-заміщених 7-(2-фурил)-2-піролідин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів

П р и м і т к и: по осі X від 0 до 150 % – зміна латентного періоду реакції; від 0 до -100 % – інгібування оцтовокислих «корчів», %.

Як випливає з рис. 2, простежують тенденцію до посилення аналгетичного ефекту 2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4*H*)-іл]ацетамідів із введенням електроннодонорних замісників в *para*- та *ortho*-*para*- положення арильного фрагменту біля амідного атому азоту положення 5 гетероциклічної системи.

Експериментальна хімічна частина

Усі розчинники й реагенти (Acros) використовували без додаткової очистки. Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, F_254, 1x10 см, елюенти суміші

хлороформ – метанол і етилацетат – гексан (9:1 та 1:1 v/v відповідно) із застосуванням УФ-детектора з довжиною хвилі опромінення 254 та 356 нм. Температуру плавлення виміряно на малогабаритному нагрівальному столі зі спостережним пристроєм РНМК 05 (VEB Analytik, Dresden). Спектри ^1H ЯМР знімали на спектрометрі Varian Gemini 400 MHz (внутрішній стандарт тетраметилсилан (ТМС), розчинник ДМСО- d_6). Хроматомас-спектрометричний аналіз (LC/MSD) здійснено на приладі серії Agilent 1200 (США) з використанням хімічного методу іонізації. За даними аналізу чистота всіх одержаних зразків завжди перевищувала 95 %.

Загальна методика синтезу 5-N-заміщених 2-N-піролідиніл-7-фурил-[1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-4(5H)-онів (11a-i).

У плоскодонній колбі розчиняють 0,01 моль (2,88 г) сполуки **9** в 25 мл диметилформаміду. (Сполука **9** отримана за методом, описаним раніше [9]). Додають 5 мл 2N розчину гідроксиду калію. Перемішують 15 хв. Потім додають 0,01 моль відповідного алкілюючого реагенту. Перемішують 30 хв при 80–100 °С. Суміш охолоджують. Виливають в 100 мл води. Осад відфільтровують. Промивають мінімальною кількістю етанолу (96 %). Перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:1).

Наведено виходи, температури плавлення, результати елементного аналізу та спектри ЯМР ^1H та хромато-мас-спектри синтезованих сполук.

2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл][1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-5(4H)-іл]-N-ізопропілацетамід (11a). Вихід 75%. $T_{\text{пл}}$ 295-97 °С. Знайдено, %: N 18,0, S 8,17 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: 18,1, S 8,28. ЯМР ^1H , м.ч.: 1.09 (д, 6H, $J = 6,8$ Гц, 2CH_3), 2.07 (м, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.59 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 3,86 (м, 1H, $J = 6,8$ Гц, CH), 4.71 (с, 2H, CH_2-CO), 6.72 (дд, 1H, $J_1 = J_2 = 2,0$ Гц, 4-CH, фурил-2), 6.97 (дд, 1H, $J_1 = 3,2$ Гц, $J_2 = 0,4$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7,92 (дд, 1H, $J_1 = 1,6$ Гц, $J_2 = 0,8$ Гц, 5-CH, фурил-2), 8,01 (д, 1H, $J = 7,2$ Гц, NH).

N-циклопентил-2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл][1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-5(4H)-іл]ацетамід (11b). Вихід 78%. $T_{\text{пл}}$ 285-87 °С. Знайдено, %: N 16,7, S 7,81 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: N 16,9, S 7,75. ЯМР ^1H , м.ч.: 1.40-1.87 (м, 8H, циклопентил), 2.08 (м, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.57 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4,02 (м, 1H, циклопентил), 4.72 (с, 2H, CH_2-CO), 6.69 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 6.95 (д, 1H, $J = 3,2$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7,89 (м, 1H, 5-CH, фурил-2), 8,07 (д, 1H, $J = 7,2$ Гц, NH).

2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл][1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-5(4H)-іл]-N-(4-метилбензил)ацетамід (11c). Вихід 85%. $T_{\text{пл}}$ 255-56 °С. Знайдено, %: N 15.5, S 7.24 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: 15.6, S 7.13. ЯМР ^1H , м.ч.: 2.07 (м, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.29 (с, 3H, CH_3), 3.56 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4,27 (д, 2H, NCH_2), 4.82 (с, 2H, CH_2-CO), 6.72 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 6.97 (д, 1H, $J = 3,2$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7,12 (д, 2H, 4-метилфеніл), 7,16 (д, 2H, 4-метилфеніл), 7,93 (м, 1H, 5-CH, фурил-2), 8,56 (т, 1H, $J = 6,0$ Гц, NH).

N-(4-карбетоксифеніл)-2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл][1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-5(4H)-іл]ацетамід (11d). Вихід 80%. $T_{\text{пл}}$ 293-95 °С. Знайдено, %: N 14.3, S 6.63 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$. Вирахувано, %: 14.2, S 6.50. ЯМР ^1H , м.ч.: 1,32 (т, 3H, $J = 7,2$ Гц, CH_3), 2,07 (м, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3,57 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4,28 (кв, 2H, $J = 7,2$ Гц, OCH_2), 5,03 (с, 2H, CH_2-CO), 6.72 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 7,0 (д, 1H, $J = 3,2$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7,73 (д, 2H, 4-карбетоксифеніл), 7,91-7.94 (м, 3H, 5-CH, фурил-2 + 4-карбетоксифеніл), 10,67 (с, 1H, NH).

N-(2,6-диметилфеніл)-2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл][1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-5(4H)-іл]ацетамід (11e). Вихід 73%. $T_{\text{пл}}$ 292-93 °С. Знайдено, %: N 15,6, S 7,30 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: N 15,6, S 7,13. ЯМР ^1H , м.ч.: 2.07 (м, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,19 (с, 6H, 2CH_3), 3.57 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4.99 (с, 2H, CH_2-CO), 6.73 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 6.99 (д, 1H, $J = 3,2$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7,06 (м, 3H, 2,6-диметилфеніл), 7.94 (м, 1H, 5-CH, фурил-2), 9,54 (с, 1H, NH).

2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл][1,3]тіазоло[4,5- d]піридазин-5(4H)-іл]-N-фенілацетамід (11f). Вихід 88%. $T_{\text{пл}}$ 261-62 °С. Знайдено, %: N 16.4, S 7.75 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: N 16.6, S 7.61. ЯМР ^1H , м.ч.: 2.09 (м, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.57 (уш.с, 4H, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4.99 (с, 2H, CH_2-CO), 6.72 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 7.00 (д, 1H, $J = 3,2$ Гц,

3-СН, фурил-2), 7,07 (т, 1Н, $J=7,6$ Гц, 4-СН, феніл), 7,31 (т, 2Н, $J=8,4$ Гц, 3,5-СН, феніл), 7,58 (д, 1Н, $J=7,6$ Гц, 2,6-СН, феніл), 7,93 (м, 1Н, 5-СН, фурил-2), 10,30 (с, 1Н, NH).

***N*-(3,4-метилендіоксифеніл)-2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл]-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4Н)-іл]ацетамід (IIg).** Вихід 80%. $T_{\text{пл}}$ 273-75 °С. Знайдено, %: N 15,0, S 6,79 $C_{22}H_{19}N_5O_3S$. Вираховано, %: 15,1, S 6,89. ЯМР 1H , м.ч.: 2,07 (м, 4Н, -CH₂CH₂-), 3,57 (уш.с, 4Н, -CH₂NCH₂-), 4,95 (с, 2Н, CH₂-CO), 5,97 (с, 2Н, OCH₂O), 6,71 (м, 1Н, 4-СН, фурил-2), 6,83 (д, 1Н, 6-СН, 3,4-метилендіоксифеніл), 6,96 (дд, 1Н, 5-СН, 3,4-метилендіоксифеніл), 6,99 (д, 1Н, $J=3,6$ Гц, 3-СН, фурил-2), 7,27 (с, 1Н, 2-СН, 3,4-метилендіоксифеніл), 7,92 (с, 1Н, 5-СН, фурил-2), 10,19 (с, 1Н, NH).

***N*-(2,4-діметоксифеніл)-2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл]-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4Н)-іл]ацетамід (IIh).** Вихід 88%. $T_{\text{пл}}$ 200-201 °С. Знайдено, %: N 14,4, S 6,55 $C_{20}H_{23}N_5O_3S$. Вираховано, %: 14,5, S 6,66. ЯМР 1H , м.ч.: 2,08 (м, 4Н, -CH₂CH₂-), 3,58 (уш.с, 4Н, -CH₂NCH₂-), 3,74 (с, 3Н, OCH₃), 3,85 (с, 3Н, OCH₃), 5,02 (с, 2Н, CH₂-CO), 6,46 (дд, 1Н, 5-СН, 2,4-діметоксифеніл), 6,62 (д, 1Н, $J=2,8$ Гц, 3-СН, 2,4-діметоксифеніл), 6,72 (м, 1Н, 4-СН, фурил-2), 7,00 (д, 1Н, $J=3,2$ Гц, 3-СН, фурил-2), 7,75 (д, 1Н, $J=8,8$ Гц, 6-СН, 2,4-діметоксифеніл), 7,93 (м, 1Н, 5-СН, фурил-2), 9,39 (с, 1Н, NH).

***N*-(4-карбамідофеніл)-2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл]-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4Н)-іл]ацетамід (IIi).** Вихід 85%. $T_{\text{пл}}$ 290-91 °С. Знайдено, %: N 17,9, S 6,95 $C_{22}H_{20}N_6O_4S$. Вираховано, %: N 18,1, S 6,90. ЯМР 1H , м.ч.: 2,06 (м, 4Н, -CH₂CH₂-), 3,56 (уш.с, 4Н, -CH₂NCH₂-), 5,02 (с, 2Н, CH₂-CO), 6,71 (м, 1Н, 4-СН, фурил-2), 6,99 (д, 1Н, $J=3,2$ Гц, 3-СН, фурил-2), 7,20 (уш.с, 1Н, NH₂), 7,64 (д, 2Н, $J=8,4$ Гц, 4-карбамідофеніл), 7,63-7,85 (м, 3Н, 1Н із NH₂ + 2Н із 4-карбамідофеніл), 7,92 (м, 1Н, 5-СН, фурил-2), 10,55 (с, 1Н, NH).

ВИСНОВКИ

1. Синтезовано ряд нових 5-*N*-заміщених 2-*N*-піролідиніл-7-фурил-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5Н)-онів із 7-(2-фурил)-2-піролідин-1-іл [1,3]тіазоло [4,5-*d*]піридазин-4(5Н)-ону алкілюванням *N*-заміщеними хлороацетамідами в розчині диметилформаміду в лужному середовищі. Будову та чистоту всіх отриманих речовин підтверджено даними ЯМР 1H спектроскопії та хроматомас-спектрометричним аналізом.

2. В дослідях *in vivo* на моделях гаряча пластина та оцтовокислі «корчі» досліджено аналгетичну активність синтезованих сполук та показано, що введення електроннодонорних замісників в *para*- та *ortho*-*para*- положеннях арильного фрагменту біля амідного атому азоту положення 5 гетероциклічної системи приводить до посилення аналгетичного ефекту похідних 5-*N*-заміщених 7-(2-фурил)-2-піролідин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5Н)-онів.

1. Демченко С. А., Лозинський М. О. Синтез та противірусна активність 2-метил-7-тіеніл-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5Н)-онів // Фармац. журн. – 2010. – № 6. – С. 20–25.

2. Tetsuo Yamasaki, Eiji Kawaminami, Fumi Uchimura et al. A novel synthesis of 2-arylaminothiazolo[4,5-*d*]pyridazinones // J. Heter. Chem. – 1991. – V. 28, Issue 4. – P. 859–865.

3. Tornetta B., Guerrero F., Ronsisvalle G. Reazioni tra ariltioammidi e β -cloroacetoneossalato di etile. Sintesi di derivati tiazolici, tiazolossazinici e tiazolopiridazin-4-onici // Annali di Chimica. – 1974. – V. 64. – P. 477–479.

4. McCluskey A., Finn M., Bowman A. et al. 2,7-Dimethylthiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4(5H)-thione: A Corticotrophin-Releasing Hormone Type 1 Receptor Agonist // Australian J. Chem. – 2000. – V. 53. – P. 905–908.

5. Makki M. S. I., Faidalah H. M. Synthesis and Biological Evaluation of New Fused Tiazolo[4,5-*d*]Pyridazine Derivatives // J. Chin. Chem. Soc. – 1996. – V. 43, N 5. – P. 433–438.

6. Komlos E., Porsresr J., Knole J. Morfin – prostigmin synergismus // Az. Acta. Physiologica. Acad. Scient. Hungaricae. – 1950. – № 1. – P. 77–83.

7. Wood R. L. Animal models in analgesic testing// Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical perspectives. Kuhar M., Pasternak J. (Eds) Raven Press/ New-York. – 1941. – V. 42. – P. 74.

8. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. – К.: Мо-рион, – 2002. – 640 с.

9. Демченко С. А., Смольський О. С., Лозинський М. О. Синтез та антиоксидантна активність 2-метил-7-арил-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів // Фармац. журн. – 2009. – № 3. – С. 59–64.

Надійшла до редакції 05.03.2012.

С. А. Демченко, О. Є. Ядловский, Л. С. Бобкова, Т. А. Бухтиарова

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ [1,3]ТИАЗОЛО[4,5-*d*]ПИРИДАЗИН-4(5*H*)-ОНОВ

Ключевые слова: [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-оны, анальгетическая активность

РЕФЕРАТ

Синтезирован ряд новых [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов, исходя из 7-(2-фурил)-2-пирролидин-1-ил[1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-она алкилированием *N*-замещенными хлорацетамидами в щелочной среде. Строение и чистота всех полученных веществ подтверждены данными ЯМР ¹H-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрическим анализом. В опытах *in vivo* на моделях горячая пластина и укусно-кислые «корчи» исследована их анальгетическая активность. Показано, что электроннодонорные заместители в *пара*- и *орто*-*пара*- положениях арильного фрагмента у амидного атома азота положения 5 гетероциклической системы усиливают анальгетический эффект 5-*N*-замещенных 7-(2-фурил)-2-пирролидин-1-ил[1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов.

S. A. Demchenko, O. E. Iadlovskiy, L. S. Bobkova, T. A. Bukhtiarova

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY [1,3]THIAZOLO[4,5-*d*]PYRIDAZINE-4(5*H*)-ONES

Key words: [1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4(5*H*)-ones, the analgesic activity

SUMMARY

There was synthesized a series of new [1,3]thiazolo-[4,5-*d*] pyridazine-4(5*H*)-ones from 7-(2-furyl)-2-pyrrolidin-1-yl[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazin-4(5*H*)-one by alkylation with *N*-substituted chloroacetamides. Structures and purity of obtained compounds was confirmed by ¹H NMR spectroscopy and liquid chromatography spectrometric analysis. Analgesic activity was investigated by *in vivo* tests on «Hot plate» and «acetic acid cramps» models. It is shown, that electron donor substituents in 4- and 2,4- positions of aryl fragment at the amide nitrogen atom of the 5-th position of the heterocyclic system give stronger analgesic effect of 5-*N*-substituted 7-(2-furyl)-2-pyrrolidin-1-yl[1,3] thiazolo[4,5-*d*]pyridazin-4(5*H*)-ones.