

УДК 547.398.1:547.461.3

СИНТЕЗ ТА ПРОТИСУДОМНІ ВЛАСТИВОСТІ АНІЛІДІВ 5-R-ФЕНІЛАМІНО-1,3,4-ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛ-ТІОАЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ

Л.О.Перехода, В.А.Георгіянци, А.В.Таран

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул.Пушкінська, 53. E-mail: medchem@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: синтез; 1,3,4-тіадіазол; антиконвульсанти

Синтезовані 5-R-феніламіно-2-меркапто-1,3,4-тіадіазоли та аніліди 5-R-феніламіно-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти. Структура підтверджена методами УФ- та ЯМР¹H-спектроскопії. Обговорені фізико-хімічні та протисудомні властивості синтезованих речовин.

SYNTHESIS AND ANTICONVULSIVE PROPERTIES OF ANILIDES 5-R-PHENYLAMINO-1,3,4-THIADIAZOL-2-IL-THIOACETIC ACID

L.O.Perekhoda, V.A.Georgiyants, A.V.Taran

The series of 5-R-phenylamino-2-mercapto-1,3,4-thiadiazols and anilides of 5-R-phenylamino-1,3,4-thiadiazol-2-il- thioacetic acid have been synthesized. The structure has been confirmed by the method of UV- and NMR¹H-spectroscopy. Physical, chemical and anticonvulsive properties of the compounds synthesized are discussed.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СВОЙСТВА АНИЛИДОВ 5-R-ФЕНИЛАМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ИЛ-ТІОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Л.А.Перехода, В.А.Георгиянци, А.В.Таран

Синтезированы 5-R-фениламино-2-меркапто-1,3,4-тиадиазола и анилиды 5-R-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил-тиоуксусной кислоты. Структура подтверждена методами УФ- и ЯМР¹H-спектроскопии. Обсуждены физико-химические и противосудорожные свойства синтезированных соединений.

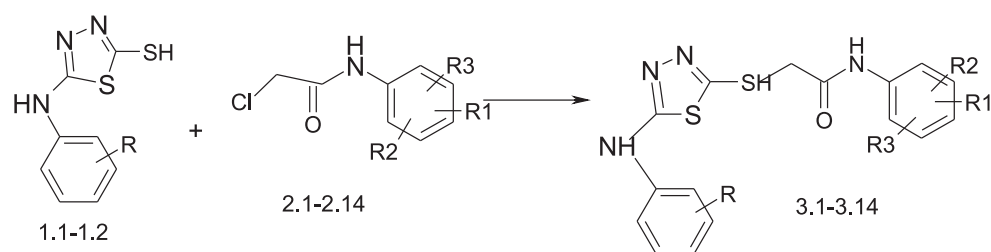
Похідні 1,3,4-тіадіазолу зарекомендували себе як високоефективні біологічно активні речовини, що виявляють різноманітні види фармакологічної дії [1-5].

Останнім часом у науковій літературі все частіше з'являються дані про перспективність застосування похідних 1,3,4-тіадіазолу для лікування захворювань центральної нервової системи. Зокрема, вченими [6] синтезовано ряд похідних 2-гідразино-1,3,4-тіадіазолу, ефективних на різних моделях судом у порівнянні з референс-препаратами: фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом. Проводяться поглиблені дослідження нової сполуки 2-(5-дифеніл-2-іл-[1,3,4]тіадіазол-2-іл) етиламіну як перспективного антиконвульсанта [7]. Оскільки традиційним спрямуванням наших досліджень є цілеспрямований пошук протисудомних засобів, особливо цікавим нам видався факт ефективності синтезованих похідних 3-(5-метиламіно-тіадіазол-2-іл) [1, 3, 4] нафтален-2-олу на моделях максимального електрошоку та аудіогенних судамах у тварин [8].

Згідно з комп'ютерним прогнозом за програмою PASS всі сполуки цієї групи демонструють здатність чинити вплив на центральну нервову систему, виявляючи протиепілептичну, протису-

домну, антиневротичну, нейропротекторну, анагетичну дію при нейрональних болях та бути агоністом бенздіазепінових та ГАМК-рецепторів тощо (індекс протиепілептичної активності для всіх синтезованих сполук знаходиться в інтервалі від 0,575 до 0,641) [9-10]. Таким чином, подальший пошук нових біологічно активних речовин серед похідних 1,3,4-тіадіазолу є перспективним напрямком.

Метою даної роботи був синтез потенційних біологічно активних речовин – анілідів 5-R-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти. Синтез вихідних речовин 5-R-феніламіно-2-меркапто-1,3,4-тіадіазолів здійснено взаємодією дисульфідів вуглецю та R-фенілтіосемікарбазиду у водній фазі в присутності метил(метокси)амонієвої солі 2.5-димеркаптотіадіазолу при температурі 75°C [11]. Проведення синтезу при температурі вище 75°C скорочує час реакції, але знижує вихід цільових продуктів через наявність побічних процесів та осмолення. Напівпродукти синтезу – 5-R-феніламіно-2-меркапто-1,3,4-тіадіазоли отримані з високими виходами (80-82%), доступні у синтезі та надають різноманітні синтетичні можливості, тому викликають інтерес у плані структурної модифікації з метою отримання нових біологічно активних речовин. Будову отриманих на-



Схема

півпродуктів синтезу доводили фізичними та спектральними методами. Про утворення тіадіазольного циклу можна судити по зникненню на спектрах ЯМР¹H синтезованих сполук сигналу NH-NH при 10.60-10.64 м.ч. [12]. Аналіз УФ-спектрів синтезованих сполук показав, що на спектрах присутні два максимуми в області від 220 нм до 255 нм [13]. Як метод синтезу цільових сполук – анілідів 5-*R*-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти **3.1-3.14** нами було запропоновано S-алкілювання 5-*R*-феніламіно-2-меркапто-1,3,4-

тіадіазолів **1.1-1.2** амідами хлорацетатної кислоти **2.1-2.14** згідно зі схемою [13].

Як довели результати досліджень, застосування наведеної методики дозволяє отримати цільові продукти достатньої чистоти з високими виходами. Всі одержані сполуки після кристалізації з етанолу являють собою білі кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, розчинні у більшості органічних розчинників (табл. 1). Будову отриманих сполук доводили фізичними та спектральними методами. Проведені УФ-,

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості анілідів 5-*R*-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти

№	R	R1	R2	R3	Вихід, %	Т. пл., °C	Брутто-формула	Вирахувано, знайдено, %N	Вирахувано, знайдено, %S
3.1	3-CH ₃	-	-	-	75	196-9	C ₁₇ H ₁₆ ON ₄ S ₂	15,72 15,92	17,9 18,1
3.2	3-CH ₃	4-CH ₃	-	-	60	160-2	C ₁₈ H ₁₈ ON ₄ S ₂	15,1- 15,3	17,3 17,5
3.3	3-CH ₃	4-Cl	-	-	68	198-9	C ₁₇ H ₁₅ ON ₄ S ₂ Cl	14,03 14,12	16,4 16,14
3.4	3-CH ₃	2-Cl	6-Cl	-	70	228-0	C ₁₇ H ₁₂ ON ₄ S ₂ Cl ₂	13,2 13,12	15,1 15,12
3.5	3-CH ₃	2-Cl	5-Cl	-	73	228-0	C ₁₇ H ₁₂ ON ₄ S ₂ Cl ₂	13,2 13,12	15,1 15,12
3.6	3-CH ₃	3-CH ₃	-	-	77	160-2	C ₁₈ H ₁₈ ON ₄ S ₂	15,1 15,3	17,3 17,5
3.7	3-CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	76	180-5	C ₂₀ H ₂₂ ON ₄ S ₂	14,08 14,12	16,11 16,19
3.8	4-OCH ₃	2-Cl	3-Cl	-	73	170-2	C ₁₇ H ₁₄ O ₂ N ₄ S ₂ Cl ₂	12,70 12,90	14,53 14,72
3.9	4-OCH ₃	2-Cl	5-Cl	-	72	182-4	C ₁₇ H ₁₄ O ₂ N ₄ S ₂ Cl ₂	12,70 12,90	14,53 14,72
3.10	4-OCH ₃	4-OCH ₃	-	-	70	189-91	C ₁₈ H ₁₅ O ₃ N ₄ S ₂	14,03 14,22	16,05 16,25
3.11	4-OCH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-	71	223-5	C ₁₉ H ₂₀ O ₂ N ₄ S ₂	14,00 14,20	16,00 16,19
3.12	4-OCH ₃	4-COOCH ₃	-	-	71	202-4	C ₁₉ H ₁₈ O ₄ N ₄ S ₂	13,02 13,22	14,89 15,09
3.13	4-OCH ₃	2-CH ₃	5-CH ₃	-	68	170-2	C ₁₉ H ₂₀ O ₂ N ₄ S ₂	14,05 14,20	16,01 16,19
3.14	4-OCH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl	70	209-11	C ₁₇ H ₁₃ O ₂ N ₄ S ₂ Cl ₃	11,78 11,98	13,48 13,67

Таблиця 2

Хімічні зсуви (δ , м.ч.) протонів у спектрах ЯМР¹H анілідів
5-R-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти

Сполука	SCH ₂ 2H, с	CONH 1H, с	NH-R, 1H,с	Ar-H (R-амінофенільного залишку)	Ar-H (анілідного залишку)	Сигнали протонів інших функціональних груп
3.1	3,8	10,1	10,2	7,18-7,21, м, 2H	6,80, д, 2H; 7,31, д, 2H; 7,38, с, 1H	2,3, с, 3H, CH ₃
3.2	4,05	10,0	10,2	6,80-7,50, дд, 2H; 7,18, т, 1H; 7,38, с, 1H	7,10-7,31, дд, 4H	2,3, с, 3H, CH ₃
3.3	4,1	10,1	10,3	6,80-7,60, дд, 2H; 7,4, 1H, с; 7,18, 1H, т	7,25-7,35, дд, 4H	2,3, с, 3H, CH ₃
3.4	4,1	10,1	10,2	6,80, с, 1H; 7,20, к, 3H; 8,00, с, 1H; 7,36-7,5, дд, 2H		2,3, с, 3H, CH ₃
3.5	4,2	9,9	10,2	6,80-7,45, дд, 2H; 7,20; т, 1H; 7,38; с, 1H	7,10-7,32, дд, 4H	2,3, с, 3H, CH ₃
3.6	4,1	10,1	10,2	6,8; м; 3H, 7,2; с; 1H; 7,4д; 2H		2,1, с, 3H, CH ₃
3.7	4,1	9,4	10,3	6,8-6,84, дд, 2H; 7,2, т, 2H; 7,35, к, 3H; 7,41, с, 1H		
3.8	3,76	10,0	9,4	6,9-7,5, 4H, дд	6,9-7,7, дд, 4H	2,5, с, 3H, OCH ₃
3.9	3,76	9,9	9,4	6,9-7,5, 4H, дд	6,8 с, 2H	2,5, с, 3H, OCH ₃
3.10	3,76	9,8	9,4	6,9-7,5, 4H, дд	6,9-7,7, дд, 4H	2,5, с, 6H, 2×OCH ₃
3.11	4,02	9,9	9,4	6,9-7,5, 4H, дд	7,9-7,7, дд, 4H	2,5, с, 3H, OCH ₃ 2,3, с, 6H, 2×CH ₃
3.12	3,76	9,9	9,4	6,9-7,5, 4H, дд	6,9-7,7, дд, 4H	2,3, с, 6H, 2×OCH ₃
3.13	3,76	9,8	9,4	6,9-7,5, 4H, дд	6,9-7,7, дд, 4H	2,5, с, 3H, OCH ₃ 2,4, с, 6H, 2×CH ₃
3.14	3,76	9,3	9,4	6,9-7,5, 4H, дд	6,9-7,7, дд, 4H	2,5, OCH ₃ , с, 3H

ЯМР¹H-спектроскопія та визначення Т плавлення. Експериментально встановлений елементний склад точно відповідає запропонованим структурам.

Аналіз УФ-спектрів синтезованих сполук **3.1-3.14** показав, що на всіх спектрах присутні два максимуми високої інтенсивності, але на відміну від спектрів вихідних речовин наявний зсув у більш довгохвильову область (від 250 нм до 295 нм).

Всі синтезовані сполуки **3.1-3.14** містять амідну групу, тому загальним у спектрах ЯМР¹H є відповідний синглетний сигнал NH-амідного протону у слабкому полі в інтервалі від δ 9,4-10,3 м.ч. Метиленова група знаходиться біля сильного акцептора, що відображається на спектрах ЯМР¹H зсувом синглету протонів метиленової групи в слабке поле (3,76-4,02 м.ч.) [14]. Спектри сполук **3.1-3.7** мають загальні сигнали ароматичних протонів 3-метиламінофенільного залишку, що реєструються в межах δ 6,80-7,41 м.ч. (табл. 2).

Спектри сполук **3.8-3.14** мають загальні сигнали ароматичних протонів метоксіанілінового залишку у вигляді дуплету дуплетів, що реєструються в межах δ 6,9-7,5 м.ч. Відмінність спектрів ЯМР¹H одержаних структур від вихідних сполук 5-(п-метоксифеніл)аміно-2-меркапто-1,3,4-тіадіазолу та 5-(3-метилфеніл)аміно-2-меркапто-1,3,4-тіадіазолу **1.1-1.2** виявляється в зникненні однопротонного синглету меркаптогрупи при δ 5.3-6.4 м.ч.

та появі на спектрах сполук синглету CONH-групи. Синтезовані речовини були досліджені на протисудомну активність. Експериментальний судомний синдром моделювали підшкірним введенням коразолу (пентилентетразолу фірми «Sigma», США) у дозі 80 мг/кг інтраперитонеально (і/п) на білих щурах. Коразол вводили через 30 хв після перорального введення синтезованих речовин у дозі 30 мг/кг. Інтенсивність судомного нападу оцінювали за 5-бальною шкалою, взявши за основу наступні критерії (враховуючи кількість тварин, що загинули): 0 – відсутність судомної активності; 1 – гіперкінезія; 2 – тремтіння, посмикування; 3 – клонічні судоми передніх лап з підйомом на задні лапи; 4 – виражені тонікоклонічні судоми, падіння тварини на бік, наявна фаза тонічної екстензії; 5 – повторні клонікотонічні судоми, втрата пози, загибель. За тваринами спостерігали протягом години. Протисудомним впливом вважали захист тварин від розвитку клонічних, тонічних судом, летальності. Препарат порівняння вальпроєву кислоту вводили інтраперитонеально (і/п) в дозі 0,5 мг/кг [15-17]. Експериментальні фармакологічні дослідження показали помірну протисудомну активність усіх синтезованих речовин на коразоловій моделі судом та дозволили виявити потенційні протисудомні агенти та обрати сполуку для поглиблених досліджень. Найбільш активною речовиною в даній групі сполук вия-

вився 2,4-дихлоранлід 5-(3'-метилфеніламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти, який за здатністю подовжувати латентний період перевищує препарат порівняння та характеризується меншою кількістю та важкістю судом.

Експериментальна частина

Температури плавлення визначали капілярним методом на блоці Кофлера. Елементний аналіз вмісту нітрогену проводили за методом Дюма. Електронні спектри поглинання (УФ/Вид) були виміряні на спектрофотометрі Specord M40 в спирті (концентрація речовин становить 10^{-5} моль/л). ЯМР ^1H спектри реєстрували на приладі Varian Mercury при частоті 500 МГц, розчинник – ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведені в шкалі δ (м.ч.).

Аніліди 5-R-метилфеніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти 3.1-3.14.

До розчину 0,01 Моль 5-(3'-метилфеніламіно)-2-меркапто-1,3,4-тіадіазолу або 5-(*n*-метоксифеніл)аміно-2-меркапто-1,3,4-тіадіазолу в 50 мл ме-

танолу при перемішуванні додають 0,015 Моль (0,84 г) калію гідроксиду. Після цього приливають розчин 0,01 Моль відповідного аніліду хлорацетатної кислоти в 30 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після закінчення реакції реакційну суміш упарюють досуха. Сухий залишок розтирають у 150 мл води, осад відфільтровують, висушують. Перекристалізують з етанолу.

Висновки

Здійснено синтез 5-R-феніламіно-2-меркапто-1,3,4-тіадіазолів та анілідів 5-R-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти. Хімічна будова синтезованих сполук доведена за допомогою спектральних методів (УФ- та ЯМР ^1H -спектроскопії). Експериментальні фармакологічні дослідження показали протисудомну активність усіх синтезованих речовин на коразоловій моделі судом. Для подальших досліджень відібрана найбільш активна сполука 2,4-дихлоранлід 5-(3'-метилфеніламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти.

Література

1. Овсепян Т.Р., Грболян С.В., Арсенян Ф.Г., Мелик-Оганджян Р.Г. // *Хим.-фарм. журн.* – 2011. – №12. – С. 3-6.
2. Ibrahim D.A. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, №7. – P. 2776-2781.
3. Danilova E.A., Melenchuk T.V., Trukhina O.N., Islyaikin M.K. // *Macroheterocycles.* – 2010. – №3 (1). – P. 187-193.
4. Joule J.A., Mills K. *Heterocyclic Chemistry.* – BlackwellScience, 2004. – 728 p.
5. Hatice N. Dogan, Arzu Duran, Sevim Rollas et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10, №9. – P. 2893-2898.
6. Mirzaei J., Siavoshi F., Emami S. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43. – P. 1575-1580.
7. Glotova T.E., Dvorko M.Yu., Samoilo V.G., Ushakov I.A. // *Rus. J. of Org. Chem.* – 2008. – Vol. 44, №6. – P. 866-869.
8. Dogan H.N., Duran A., Rollas S. et al. // *Bio. Org. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10. – P. 2893-2898.
9. ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html
10. Poroikov V., Akimov D., Shabelnikova E., Filimonov D. // *SAR and QSAR in Environ. Res.* – 2001. – Vol. 12, №4. – P. 327-344.
11. Chu Chang-Hu, Hui Xin-Ping, Xu Peng-Fei et al. // *Ind. J. of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry.* – 2002. – Vol. 41. – P. 2436-2438.
12. Браун Д. *Спектроскопия органических веществ.* – М.: Мир, 1992. – 300 с.
13. Беленький Л.И., Поддубный И.С., Луйксаар С.И., Краюшкин М.М. *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды.* – 2001. – Т. 1. – С. 46-52.
14. Silverstein R.M. *Spectrometric Identification of organic compounds.* 6th ed. – NY: John Wiley & Sons, 2001. – 196 p.
15. Breitmaier E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry.* – John Wiley @ Sons Ltd, Chichester, 2002. – 258 p.
16. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. *Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* – М.: Ремедиум, 2005. – 146 с.
17. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* – К.: Морион, 2000. – 320 с.

Надійшла до редакції 28.08.2012 р.