

СИНТЕЗ, КРИСТАЛІЧНА БУДОВА ПОХІДНИХ 6,8-ЗАМІЩЕНИХ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-b]ПІРИДАЗИН-3-ІЛТІО)АЦЕТАМІДІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИСУДОМНИХ АГЕНТІВ

© Г. І. Северіна, В. О. Янченко¹, А. М. Демченко¹

Національний фармацевтичний університет, Харків
Інститут фармакології та токсикології¹, Київ

Резюме: здійснено синтез нових похідних 6,8-заміщених[1,2,4]тріазоло[4,3-b]-піридазин-3-ілтїоацетамідів. За допомогою рентгеноструктурного аналізу встановлено структуру та напрямок формування тріазолопіридазинового циклу. Синтезовані сполуки проявили протисудомну активність.

Ключові слова: синтез, 1,2,4-тріазол, піридазин, протисудомна активність.

Вступ. Похідні тріазолопіридазину займають особливе місце в ряду сполук, які активно досліджують щодо впливу на діяльність центральної нервової системи. Серед їх представників виявлено сполуки зі значною протисудомною [5, 6] та анксиолітичною [4, 8] активністю, а також засоби для лікування хвороби Альцгеймера [1]. У власних дослідженнях [5] здійснено синтез та встановлено високу протисудомну активність похідних (6,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтїо)ацетамідів.

Метою даного дослідження було провести реакцію взаємодії N-арил-2-(4-аміно-4H-1,2,4-тріазоло-3-ілтїо)ацетамідів з несиметричними дикетонами, встановити напрямок формування піридазинового циклу та вивчити протисудомну активність синтезованих сполук.

Методи дослідження. Для встановлення будови синтезованих сполук використано методи елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу (РСА). ¹H ЯМР-спектри реєстрували на приладі Varian Mercury в ДМСО-D₆ при частоті 500 МГц, розчинник – ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведено в шкалі δ (м.ч.). Хроматомас-спектри було одержано на приладі PE SCIEX API 150EX з УФ-детектором із використанням колонки C₁₈. РСА виміряно на автоматичному чотирикружному дифрактометрі Xcalibur 3 (MoK_α, графітовий монохроматор, CCD-детектор, ω-сканування, 2θ_{макс} = 52°), параметри елементарної комірки та інтенсивності 6646 відображень (3698 незалежних, R_{int} = 0,044). Температури плавлення визначали капілярним методом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз вмісту нітрогену проводили за методом Дюма. Синтез та спектральні характеристики ацетанілідів (1) наведено в роботі [7]. Протисудомну активність

синтезованих сполук вивчали на моделі аудіогенних судом за методикою, описаною раніше [2].

Результати й обговорення. Реакції взаємодії ацетанілідів (1) з 1-феніл-1,3-бутандіоном (2), 4,4,4-трифторо-1-(тіофен-2-іл)-1,3-бутандіоном (3) та 2-ацетилциклопентаном (4) проводили в умовах кислотного каталізу шляхом кип'ятіння впродовж 3-х год (схема 1).

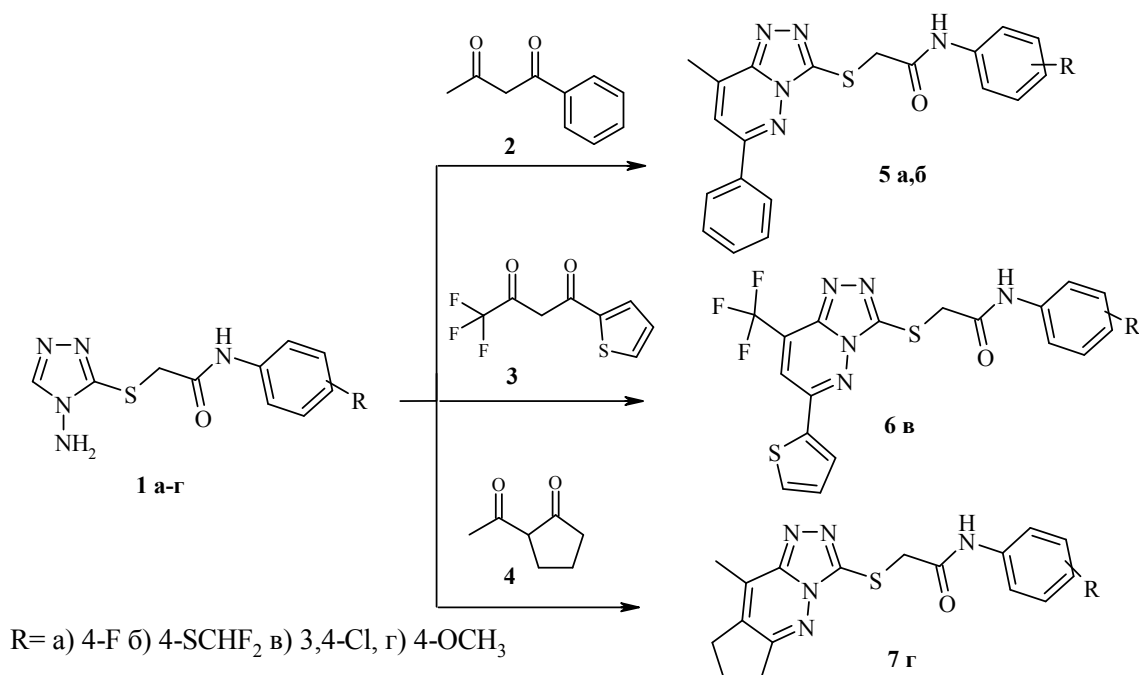
На ¹H ЯМР-спектрах синтезованих сполук присутні всі необхідні сигнали протонів відповідної інтенсивності та мультиплетності (табл. 1).

Однак ідентифікація продуктів реакції ускладнена через можливість утворення ізомерних сполук (схема 2).

Однозначне встановлення структури та, відповідно, напрямку формування піридазинового циклу можливе за умови проведення РСА [3], який і було здійснено на прикладі сполуки **7** (рис. 1, табл. 2–4). Як видно з рисунка 1, сполука **7** існує в кристалі у вигляді дигідрату. Конденсоване циклопентанове кільце знаходиться в конформації конверт. Атом С(7) відхиляється від площини зв'язаних із ним атомів на 0.314(5) Å. Зв'язок S(1)-C(10) трохи некопланарний поліциклічному фрагменту (торсійний кут С(10)-S(1)-C(1)-N(1) – 11.3(3)°). Карбонільна група незначно розвернута відносно бензольного кільця (торсійний кут С(12)-N(5)-C(11)-O(1) 4.9(4)°, незважаючи на утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку С(17)-Н(17)...О(1) (Н...О 2.31 Å, С-Н...О 120°).

У кристалі молекули сполуки **7** зв'язані в димери за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків з участю молекул води О(1W)-Н(1W)...N(2') [1-x, 1-y, -z] (Н...N 2.08 Å, О-Н...N 172°), О(1W)-Н(2W)...N(1) (Н...N 2.09 Å, О-Н...N 158°), О(2W)-Н(3W)...О(1W) (Н...О 2.02 Å, О-Н...О 173°) і N(5)-Н(5A)...О(2W) (Н...О 2.06 Å, N-Н...О 178°).

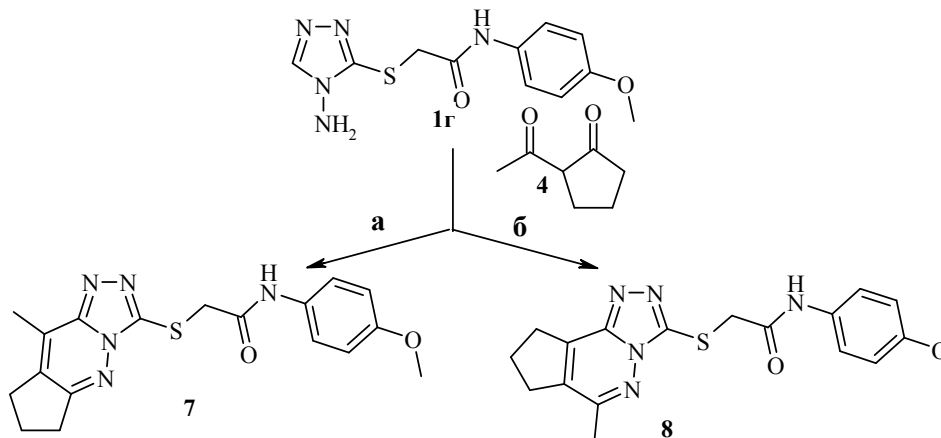
Схема 1



Таблиця 1. Характеристика синтезованих сполук 5–7

Сполука	Вихід, %	Т. пл. °С	N % Вирах. знайд.	Брутто-формула	[M] ⁺	¹ H ЯМР-Спектри, δ, м.ч.
5а	79	208-0	<u>17,80</u> 17,83	C ₂₀ H ₁₆ FN ₅ OS	394	10,40 (1H, с, NH), 8,40-8,37 (2H, м, Ar), 7,67(1H, с, CH), 7,61-7,55 (5H, м, Ar), 7,18-7,12 (2H, м, Ar), 4,27 (2H, с, CH ₂), 2,59 (3H, с, CH ₃)
5б	76	197-9	<u>15,30</u> 15,37	C ₂₁ H ₁₇ F ₂ N ₅ OS ₂	458	10,57 (1H, с, NH), 8,40-8,37 (2H, м, Ar), 7,69(1H, с, CH), 7,67-7,52 (7H, м, Ar), 7,39(1H, с, CH), 4,29 (2H, с, CH ₂), 2,55 (3H, с, CH ₃)
6в	80	223-5	<u>15,88</u> 15,91	C ₁₈ Cl ₂ H ₁₀ F ₃ N ₅ OS ₂	—	10,12 (1H, с, NH), 7,69(1H, с, CH), 7,59(1H, с, Ar), 7,10-7,52 (5H, м, Ar), 4,29 (2H, с, CH ₂),
7г	79	252-4	<u>19,81</u> 19,85	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	389	10,12 (1H, с, NH), 7,45 (2H, д, H-2,6), 6,87 (2H, д, H-3,5), 4,10 (2H, с, CH ₂), 3,68(3H, с, OCH ₃), 2,66-2,97 (4H, м, 2CH ₂), 2,42 (3H, с, CH ₃), 2,12-1,94 (2H, м, CH ₂)

Схема 2



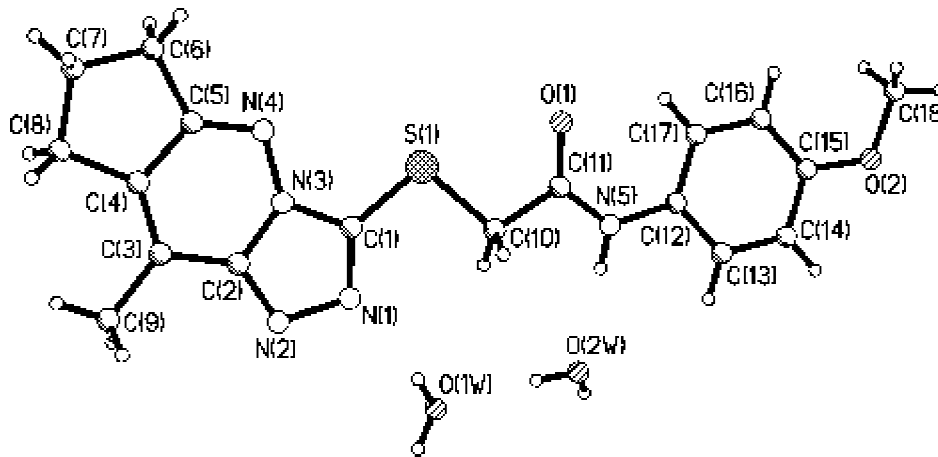


Рис. 1. Будава сполуки 7 з нумерацією атомів.

Таблиця 2. Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) атомів

0	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
S(1)	3402(1)	1142(1)	2776(1)	53(1)
O(1)	1526(2)	1324(2)	4097(2)	75(1)
O(2)	-3886(2)	3614(2)	5352(2)	71(1)
N(1)	4550(2)	2829(2)	1258(2)	46(1)
N(2)	5624(2)	2806(2)	701(2)	46(1)
N(3)	5519(2)	957(2)	1767(2)	39(1)
N(4)	5787(2)	-258(2)	2295(2)	45(1)
N(5)	451(2)	3141(2)	3257(2)	46(1)
C(1)	4509(2)	1720(2)	1894(2)	41(1)
C(2)	6197(2)	1677(2)	1018(2)	38(1)
C(3)	7331(2)	1114(2)	735(2)	40(1)
C(4)	7655(2)	-69(2)	1268(2)	41(1)
C(5)	6849(3)	-720(2)	2034(2)	44(1)
C(6)	7414(3)	-2010(3)	2501(3)	61(1)
C(7)	8884(4)	-1895(4)	2204(3)	100(1)
C(8)	8805(3)	-909(3)	1211(2)	54(1)
C(9)	8094(3)	1847(3)	-81(2)	55(1)
C(10)	2641(3)	2689(3)	2822(2)	55(1)
C(11)	1475(3)	2314(3)	3458(2)	47(1)
C(12)	-689(2)	3138(2)	3781(2)	39(1)
C(13)	-1409(3)	4273(2)	3597(2)	50(1)
C(14)	-2477(3)	4386(3)	4123(2)	53(1)
C(15)	-2854(3)	3372(3)	4838(2)	48(1)
C(16)	-2187(3)	2215(3)	4992(2)	49(1)
C(17)	-1102(3)	2096(2)	4473(2)	46(1)
C(18)	-4273(4)	2604(3)	6134(3)	87(1)
O(1W)	2740(2)	4924(2)	337(2)	94(1)
O(2W)	665(2)	5270(2)	1554(2)	82(1)

Димери, у свою чергу, утворюють нескінченні ланцюжки за рахунок слабкого міжмолекулярного зв'язку O(2W)-H(4W)...O(1W) [-x, 1-y, -z] (H...O 2.33 Å, O-H...O 155°).

Кристали сполуки **7** триклинні, $C_{18}H_{21}N_5O_3S \cdot 2H_2O$, при 298 К $a=9.3387(6)$ Å, $b=9.6058(5)$ Å, $c=11.8557(7)$ Å, $\alpha=90.933(4)^\circ$,

$\beta=111.227(6)^\circ$, $\gamma=102.898(5)^\circ$, $V=960.81(9)$ Å³, $M_r=405.47$, $Z=2$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{вип}}=1.402$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0.204$ мм⁻¹, $F(000)=428$. Структуру розшифровано прямим методом та уточнено за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів за допомогою комплексу програм SHELX-97. Поло-

ження атомів водню виявлено з різницевого синтезу електронної густини та уточнено на моделі наїзника $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ неводневого, зв'язаного з даним атомом водню ($n=1.5$ для метильних

груп та молекул води, $n=1.2$ для інших атомів водню). Кінцеві фактори розходжень: $wR_2=0.101$ по 3698 відображенням, $R_1 = 0.045$ по 2132 відображенням з $F > 4\sigma(F)$, $S=0.99$.

Таблиця 3. Довжина зв'язків (Å) у структурі 7

Зв'язок	<i>d</i> , Å	Зв'язок	<i>d</i> , Å	Зв'язок	<i>d</i> , Å
S(1)-C(1)	1.737(2)	N(3)-C(2)	1.379(2)	C(6)-C(7)	1.518(3)
S(1)-C(10)	1.793(2)	N(4)-C(5)	1.301(3)	C(7)-C(8)	1.514(3)
O(1)-C(11)	1.225(3)	N(5)-C(11)	1.335(3)	C(10)-C(11)	1.521(3)
O(2)-C(15)	1.369(3)	N(5)-C(12)	1.413(3)	C(12)-C(17)	1.381(3)
O(2)-C(18)	1.430(3)	C(2)-C(3)	1.426(3)	C(12)-C(13)	1.385(3)
N(1)-C(1)	1.316(3)	C(3)-C(4)	1.350(3)	C(13)-C(14)	1.376(3)
N(1)-N(2)	1.390(2)	C(3)-C(9)	1.495(3)	C(14)-C(15)	1.372(3)
N(2)-C(2)	1.316(3)	C(4)-C(5)	1.444(3)	C(15)-C(16)	1.375(3)
N(3)-C(1)	1.362(3)	C(4)-C(8)	1.499(3)	C(16)-C(17)	1.385(3)
N(3)-N(4)	1.363(2)	C(5)-C(6)	1.490(3)		

Таблиця 4. Валентні кути в структурі сполуки 7

Кут	ω , град.	Кут	ω , град.	Кут	ω , град.
C(1)-S(1)-C(10)	98.97(10)	N(3)-C(2)-C(3)	118.0(2)	O(1)-C(11)-N(5)	125.1(2)
C(15)-O(2)-C(18)	117.6(2)	C(4)-C(3)-C(2)	115.26(19)	O(1)-C(11)-C(10)	120.2(2)
C(1)-N(1)-N(2)	108.09(17)	C(4)-C(3)-C(9)	124.6(2)	N(5)-C(11)-C(10)	114.7(2)
C(2)-N(2)-N(1)	107.09(17)	C(2)-C(3)-C(9)	120.2(2)	C(17)-C(12)-C(13)	118.6(2)
C(1)-N(3)-N(4)	125.86(17)	C(3)-C(4)-C(5)	121.04(19)	C(17)-C(12)-N(5)	124.2(2)
C(1)-N(3)-C(2)	105.80(18)	C(3)-C(4)-C(8)	129.8(2)	C(13)-C(12)-N(5)	117.1(19)
N(4)-N(3)-C(2)	128.34(18)	C(5)-C(4)-C(8)	109.15(19)	C(14)-C(13)-C(12)	120.7(2)
C(5)-N(4)-N(3)	111.81(17)	N(4)-C(5)-C(6)	124.1(2)	C(15)-C(14)-C(13)	120.6(2)
C(11)-N(5)-C(12)	128.42(19)	C(4)-C(5)-C(6)	110.3(2)	O(2)-C(15)-C(14)	115.9(2)
N(1)-C(1)-N(3)	109.43(18)	C(5)-C(6)-C(7)	103.9(2)	O(2)-C(15)-C(16)	125.1(2)
N(1)-C(1)-S(1)	130.63(17)	C(8)-C(7)-C(6)	108.1(2)	C(14)-C(15)-C(16)	119.1(2)
N(3)-C(1)-S(1)	119.93(17)	C(4)-C(8)-C(7)	104.4(2)	C(15)-C(16)-C(17)	120.8(2)
N(2)-C(2)-N(3)	109.58(18)	C(11)-C(10)-S(1)	106.62(16)	C(12)-C(17)-C(16)	120.1(2)
N(2)-C(2)-C(3)	132.5(2)				

За результатами PCA, сполуку **7** ідентифіковано як N-(4-метоксифеніл)-2-[(9-метил-7,8-дигідро-6H-циклопента[e][1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)тіо]ацетамід та, відповідно, підтверджено напрямок **a** утворення молекул **5–7**. Таким чином, нами показано, що N-арил(-гетерил)-2-(4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетаміди (1 а–г) в реакції з дикетонами поведуть себе як типові 1,3-динуклеофіли, що приводить до формування тріазоло[4,3-b]піридазинового циклу.

Результати фармакологічних досліджень протисудомної активності на моделі аудіогенних судом показали, що синтезовані сполуки (1 а–г) проявляють захисну дію на рівні препарату порівняння ламотриджину.

Загальна методика синтезу N-арил-2-(6,8-заміщених-[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамідів (5–7).

До розчину 0,01 моль N-арил-2-(4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетаміду в 20 мл ацетат-

ної кислоти додають 0,01 моль відповідного дикетону. Реакційну суміш кип'ятять 3 год і охолоджують, додають 50–60 мл води. Осад, що виділився, відфільтровують, промивають водою і сушать. Речовини очищують методом кристалізації з пропанолу-2.

Висновки. 1. Здійснено синтез нових похідних 6,8-заміщених[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіоацетамідів шляхом циклоконденсації похідних 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу з дикетонами в середовищі ацетатної кислоти.

2. На прикладі N-(4-метоксифеніл)-2-[(9-метил-7,8-дигідро-6H-циклопента[e][1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетаміду проведено рентгено-структурний аналіз та вивчено особливості кристалічної будови досліджуваної групи сполук, а також встановлено напрямок формування піридазинового циклу.

3. Експериментальні фармакологічні дослідження показали високу протисудомну активність синтезованих речовин на моделі аудіогенних судом.

Література

1. Пат. WO 0012505 міжнар., МКИ⁷ C07D487/00. Triazolopyridazine derivatives for treating anxiety and enhancing cognition / K. J. Merchant, F. Sternfeld, L. Street [et al.] / Merck Sharp & Dohme. – № 1999GB02737 ; заявл. 20.08.1999. опубл. 09.03.2000.
2. Фармакологічні властивості похідних триазолопіридину та кількісні співвідношення "структура-протисудомна активність" / Л. О. Перехода, Г. І. Северіна, В. А. Георгіянец [та ін.] // Мед. хімія. – 2011. – 13, 2(47). – С. 79–83.
3. Burgi H. B. Structure correlation. Vol. 2 / H. B. Burgi, J. D. Dunitz. – Weinheim : VCH, 1994. – Vol. 2. – P. 741–784.
4. 7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2-fluoro phenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine: a functionally selective gamma-aminobutyric acid (GABA) alpha2/alpha3-subtype selective agonist that exhibits potent anxiolytic activity but is not sedating in animal models / R. W. Carling, A. Madin, A. Guiblin [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, № 23. – P. 7089–7092.
5. McNamara R. K. CL 218,872 a triazolopyridazine with a selective affinity for the BZ1 receptor subtype, retards the development and expression of amygdaloid-kindled seizures: effects of flumazelin / R. K. McNamara, M. E. Corcoran // Epilepsy Res. – 1993. – Vol. 16, № 1. – P. 19–26.
6. Synthesis and anticonvulsant of new benzylpyridazine derivatives / S. Moreau, P. Couder, C. Rubat [et al.] // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37, № 14. – P. 2153–2160.
7. Synthesis of new N-aryl-2-[(4-amino-4H-1,2,4-tiazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide derivatives / A. I. Severina, V. A. Yanchenko, A. R. Hayrulin [et al.] // Журн. орг. фарм. х. – 2009. – Vol. 7, 3(27). – P. 25–29.
8. TPA023 [7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine], an agonist for alpha2- and alpha3-containing GABAA receptors, is non-sedating anxiolytic in rodents and primates / J. R. Atack, K. A. Wafford, S. J. Tye [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2006. – Vol. 316, № 1. – P. 410–422.

СИНТЕЗ, КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРОИЗВОДНЫХ 6,8-ЗАМЕЩЕННЫХ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-В]ПИРИДАЗИН-3-ИЛТИО)АЦЕТАМИДОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ АГЕНТОВ

А. И. Северина, В. А. Янченко¹, А. М. Демченко¹

Национальный фармацевтический университет, Харьков
Институт фармакологии и токсикологии¹, Киев

Резюме: осуществлен синтез новых производных 6,8-замещенных [1,2,4]триазоло-[4,3-б]пиридазин-3-илтиоацетамидов. С помощью рентгеноструктурного анализа установлены структура и направление формирования триазолопиридазинового цикла. Синтезированные соединения проявили противосудорожную активность.

Ключевые слова: синтез, 1,2,4-триазол, пиридазин, противосудорожная активность.

SYNTHESIS, CRISTALLINE STRUCTURE OF 6,8-SUBSTITUTED [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-B]PYRIDAZIN-3-YLTHIOACETAMIDE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTICONSULSANT AGENTS

Н. И. Северина, В. О. Янченко¹, А. М. Демченко¹

National Pharmaceutical University, Kharkiv
Institute of Pharmacology and Toxicology, Kyiv

Summary: the series of new 6,8-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ylthioacetamide derivatives were synthesized. The structure of compounds and direction of formation of cycle of triazolopyridazine were determined by the X-ray structural analyses. A pharmacological study of anticonvulsant activity of synthesized compound was carried out.

Key words: synthesis, 1, 2, 4 triazol, pyridazin, anticonvulsant activity.