

А.В. Верба¹, А.Н. Красовский², В.Е. Яворовская²

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
2-АМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛА**

Запорожский государственный медицинский университет
Новосибирский государственный медицинский университет

Ключові слова: 2-аміно-5-R-1,3,4-тіадіазол, антивірусна активність.

Ключевые слова: 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол, противовирусная активность.

Key words: 2-amino-5R-1,3,4-thiadiazole; antiviral activity.

Вивчена реакція 2-аміно-5-R-1,3,4-тіадіазолів з бромацетофеноном і одержані нові похідні 2-аміно-тіадіазолів в ряду кетонів та вторинних спиртів. Будова одержаних сполук підтверджена елементним аналізом та ІК-спектрами. Вивчена біологічна активність більшої частини сполук і виявлена порівняно висока антивірусна активність речовин і слабка бактеріо-статична та фунгістатична дія.

Изучена реакция 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазолов с бромацетофеноном и получены новые производные 2-амино-тиадиазолов в ряду кетонів и вторичных спиртов. Строение полученных соединений подтверждено элементарным анализом и ИК-спектрами. Изучена биологическая активность большей части соединений и выявлена сравнительно высокая противовирусная активность веществ и слабое бактериостатическое и фунгистатическое действие.

Reaction of 2-amino-5-R-1,3,4-thiadiazole with bromacetophenones under different conditions was researched new derivatives in series of ketones and secondary alcohols were synthesised structure of substances is proved by elementary analysis and IR-spectrums. Biological activity of substances was researched. High antiviral activity of substances II a,b and III a,b,c in ovo and weak bacteriostatic and fungistatic activity have been shown

Длительное время производные 1,3,4-тиадиазола привлекают к себе внимание, благодаря высокой и широкой биологической активности. Фрагмент 2-амино-1,3,4-тиадиазола входит в состав веществ с противовоспалительной, сахароснижающей, противомикробной, диуретической активностью, а также для лечения и профилактики атеросклероза. Как лекарственные препараты применяются диакарб, обладающий диуретической и гипотензивной (при глаукоме) активностью и этазол, как антибактериальное средство [1]. В некоторых отраслях народного хозяйства используются производные тиадиазола как добавки к красителям, как присадки к смазочным маслам [2], а в сельском хозяйстве – в качестве стимуляторов роста растений, пестицидов и гербицидов [3].

С целью расширения арсенала полезных средств, нами предпринята попытка поиска новых веществ в ряду производных 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазола, изучения их физико-химических свойств и противовирусной активности.

В качестве исходных веществ нами синтезировано по известным методикам целый ряд производных 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазола. (I) (рис. 1) Изучена реакция 2-амино-тиадиазолов с α-галогенкарбонными соединениями (α-галогенкетонами, α-галогенкислотами), установлено, что в зависимости от условий эта реакция протекает неоднозначно. Так, в мягких условиях при взаимодействии 2-амино-1,3,4-тиадиазолов с α-галогенкетонами выделены промежуточные (интермедиальные) вещества – 3-ацил-метил-2-имино-5-R-1,3,4-тиадиазолины (II) (рис. 1), представляющие интерес для изучения кольчато-цепной таутомерии. В более жестких условиях эта реакция приводит к производным имидазо-(2,1-в)-1,3,4-тиадиазолам (IV) (рис. 1). Эти же соединения получены нами при обработке 3-ацил-метил-2-имино-5-R-1,3,4-тиадиазолинов водоотнимающими средствами, нагревая в присутствии минеральных или органических кислот. Было выявлено их каталитическое влияние на процесс циклизации.

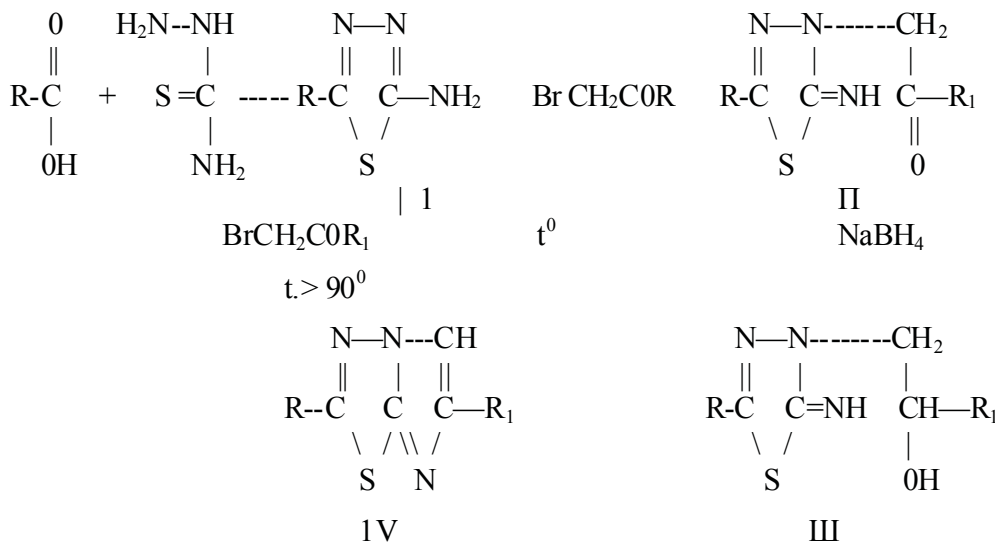


Рисунок 1. Схема синтеза 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазолов (I) и их производных (II), (III) и (IV)

Для поиска противовирусных и противогрибковых веществ осуществлено восстановление 3-ацил-метил-2-имино-5-R-1,3,4-тиадиазолинов в соответствующие вторичные спирты (Ш) (рис. 1) боргидридом натрия в водно-спиртовой среде.

Строение полученных веществ подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектров. В ИК-спектрах обнаружены полосы поглощения С=О группы (1695-1705 см⁻¹) и С=N группы в открытой цепи (1635-1640 см⁻¹) для 3-ацил-метил-2-имино-1,3,4-тиадиазолинов; -ОН группы (3330-3350 см⁻¹) и С=N группы (1635-1640 см⁻¹) для вторичных спиртов. Для бициклических структур поглощение в области С=О и N=N групп отсутствует.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры получены на приборе UR-10 с призмами из LiF и NaCl в области 4000 - 700 см⁻¹ в таблетках

Гидробромид 3-(R1-ацил-метил)-2-имино-5-R-1,3,4-тиадиазолина (IIa-г)

К суспензии 0.01 моль 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазола в 10 мл ацетона прибавляют 0,01 моль R1-ацил-метил-брома в 10 мл ацетона. Смесь нагревают до закипания, потом выдерживают длительное время при температуре 18-20°C, реакционную смесь фильтруют, осадок промывают ацетоном и сушат на воздухе. Данные о соединениях приведены в таблице 1.

Таблица 1

Физико-химические свойства гидробромидов соединений II и Ш

№№ вещ-в	R	R ₁	Выход %	Т.пл. °C	Вычислено (%)		Найдено (%)	
					N	S	N	S
Па	CH ₃	OCH ₃	62,5	205,6	15,67	11,96	15,60	11,90
Пб	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	51,3	275,8	13,21	7,56	13,41	7,61
Пв	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	86,4	193,5	12,80	9,76	13,09	9,62
Пг	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	75,0	208-9	11,16	8,52	11,21	8,43
Ша	CH ₃	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	58,1	228-30	15,51	8,84	15,30	8,74
Шб	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	60,6	222-4	12,72	9,71	13,00	9,88
Шв	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	53,3	217-19	11,11	8,48	11,10	8,80
Шг	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	53,4	223-4	13,24	7,57	13,8	7,87
Шд	CH ₃	C ₆ H ₅	62,1	198-9	13,29	10,14	12,95	9,76
Ше	H	C ₆ H ₅	53,2	230-2	13,90	10,60	14,26	19,35
Шж	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	662	218-20	16,14	9,23	15,99	9,59
Шз	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	53,4	223р	14,93	8,54	14,60	8,58
Ши	CF ₃	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	52,3	209-10	13,49	7,72	13,20	7,62

Гидробромид 3-(β-окси-β-R1-этил)-2 имино-5-R-1,3,4-тиадиазолина (Ша-и).

К суспензии 0,01 моль гидробромид 3-(R1-ацил-метил)-2-имино-5-R-1,3,4-тиадиазолина в 15 мл воды и 10 мл этанола прибавляют 0,01 моль едкого калия, а затем при перемешивании вносят небольшими порциями 0,015 моль боргидрида натрия. Реакционную смесь выдерживают 30 мин. при температуре 18-200С; избыток боргидрида натрия разлагают уксусной кислотой.

К полученному раствору прибавляют 25% раствор аммиака до pH 9-10. Осадок отфильтровывают, промывают водой, растворяют в этаноле и к раствору прибавляют

бромистоводородную кислоту до pH 3. Осадок отфильтровывают и промывают холодной водой. Данные о соединениях Ш(а-и) приведены в таблице 1.

Полученные соединения представляют собой белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества в большей части растворимые в воде и этаноле при нагревании.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью выявления противовирусной активности проведено исследование некоторых вновь синтезированных производных тиадиазолина.

Схема исследования включала выявление антивирусной активности химических соединений по отношению к вирусам Коксаки А13,и А21, аденовирусу 23 типа с помощью метода, основанного на подавлении испытуемыми соединениями в объеме максимальной переносимой дозы (МПД) цитопатического действия тест-вирусов в культуре фибробластов эмбриона человека (ФЭЧ) в условиях опыта одноциклового репродукции [4]. Исследование противогриппозной активности соединений по отношению к вирусу гриппа А(Виктория ((35)72-Н3№2) в развивающихся куриных эмбрионах проводили по общепринятой методике [5]. Препараты, проявившие активность *in ovo*, исследовались на моделях экспериментальной гриппозной пневмонии. [6].

Таблица 2

Итоги изучения противовирусной активности производных 2-амино-1,3,4-тиадиазола в культуре ФЭЧ

№№ веществ	КУЛЬТУРА ФЭЧ			Вирус гриппа (куриные эмбрионы)
	Адено-вирус 23 типа	Вирус Коксаки А 13	Вирус Коксаки А 21	
Па	-	-	н.и.	+
Пб	-	-	-	+
Ша	+	-	+	-
Шб	-	+	н.и.	-
Шв	-	+	н.и.	-
Шд	-	-	н.и.	-
Ше	-	-	н.и.	-
Шж	-	-	н.и.	-
Шз	-	-	н.и.	-

+ Наличие противовирусной активности
 -- Отсутствие противовирусной активности
 н.и. Не исследовался

Результаты противовирусных испытаний представлены в таблице 2, из которой видно что препараты Па и Пб задерживали репродукцию 100 ЭИД вируса гриппа в развивающихся куриных эмбрионах. Препарат Па исследован на модели экспериментальной гриппозной инфекции с отрицательным результатом (Индекс защиты = 0). Препарат Ша. задерживал в культуре ФЭЧ репродукцию вирусов адено-23 типа (ХТИ=2) и Коксаки А21



(ХТИ<2). Препараты Шб и Шв тормозили репродукцию вируса Коксаки А13 в одноцикловом опыте по сравнению с контролем (ХТИ<2). В качестве контрольного соединения, задерживающего репродукцию вируса гриппа, нами использовался ремантадин.

Для соединений Ш д,е,ж,з активность по отношению к использованным тествирусам не выявлена.

Соединения Ш а,б,в,д,е,ж,з были исследованы на бактериостатическую и фунгистатическую активность, но показали слабую эффективность.

ВЫВОДЫ

Изучена реакция 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазолов с бромцетифеноном в разных условиях и получены новые производные 2-амино-тиадиазолов в ряду кетонов и вторичных спиртов. Строение полученных соединений подтверждено элементным анализом и ИК-спектрами. Изучена биологическая активность большей части соединений и выявлена сравнительно высокая противовирус-

ная активность веществ Па,б и Ша-в *in ovo*, что подтверждает перспективность дальнейших исследований в данном ряду соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства, – Москва: «Новая волна», 2005.—С.505,827.
2. Пат.6489484 США, МПК7 С 07Д 285/13 R.T.Vanderbilt Co.,Ink.,Karol Thomas, J.Tepper Ronald J., № 09/693220; Заявл.20.10.2000; Опубл.03.12.2002; НПК 548/142. Англ.
3. Houbin Wu, Shuhui Jin, Shufen Mao, Zhaohani Qin.// J. China Agr. Univ.,--2004.--9, №1,--С. 63-66
4. Галегов Г.А.Пушкарская Н.Л.,Леонтьева Н.А. и др.- Программа экспериментального химиотерапевтического изучения антивирусных (антигриппозных) препаратов и критерии их поэтапной оценки.// Вопросы вирусологии, – 1976,--4,--С.503-505.
5. Ильенко В.И. Методы испытания и оценки противовирусной активности химических соединений в отношении вируса гриппа. – Л., 1977.
6. Tonew M., Tonew E., Dululen M.K. et al. Противовирусное действие гетерил- гидразонов.// Acta virol., – 1982.—Т.26,В.3.— С.130-136.

Сведения об авторах: Верба А.В., к.фарм.наук, доцент кафедры физколлоидной химии ЗГМУ.

Красовский А.Н. д.фарм.наук, профессор. Яворовская В.Е. д.мед.наук, профессор, зав.кафедрой НГМУ.

Адрес для переписки: Верба Анатолий Викторович 69035, г.Запорожье пр.Маяковского26, ЗГМУ кафедра физической и коллоидной химии Тел.: 233-61-97.

УДК 547.193:615.015.35

А.С. Гоцуля, В.П. Буряк, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Т.О. Панасенко
СПЕКТРАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА 4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5-МЕТИЛ-2Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3(4Н)-ТІОНУ ТА 4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5-ФЕНІЛ-2Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3(4Н)-ТІОНУ ТА ЇХ ТІОН-ТІОЛЬНА ТАУТОМЕРІЯ
Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-триазолі, тіон-тіольна таутомерія.

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, тион-тиольная таутомерия.

Key words: 1,2,4-triazoles, thion-thiols tautomerism.

Нами охарактеризовано 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тіон та 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тіон методом спектроскопії в розчинниках різної полярності. Вивчено таутомерію цих сполук.

Нами охарактеризовані 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тіон і 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тіон методом спектроскопії в розчинниках різної полярності. Изучена таутомерия этих соединений.

We has been characterized by spectroscopic techniques of 4-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-4Н-1,2,4-triazole-3(4Н)-thione and 4-(2-methoxyphenyl)-5-phenyl-4Н-1,2,4-triazole-3(4Н)-thione in solutions of different polarity. Tautomerism of this compounds has been studied.

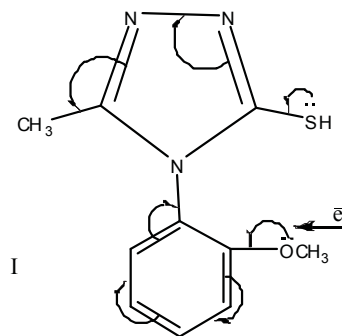
МЕТОЮ проведеного дослідження було вивчення ультрафіолетових спектрів похідних 1,2,4-триазолу, а саме 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тіону (I) та 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тіону (II) в розчинниках різної полярності (вода, етанол, 0,1 М НСl, 1М Н₂SO₄, 0,1 М NaOH, н-гексан) для встановлення залежності характеру спостережуваних смуг від будови аналізованих сполук, а також вивчення можливості існування їх тіон-тіольної таутомерії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ультрафіолетові спектри аналізованих речовин знімалися за допомогою спектрофотометра «SPECORD 200-2224214» у кварцевих кюветах з довжиною шару розчину 10 мм. Всі використані розчинники, а також реагенти мали кваліфікацію «х.ч.», тобто були хімічно чисті.

Як видно з даних наведених в таблиці 1, досліджувані електронні спектри речовин характеризуються у всіх випадках трьома смугами вбирання (табл. 1), яким властиво мати від трьох до п'яти максимумів.

Якщо взяти до уваги структуру сполуки I, то можна зробити висновок, що наявність досліджуваних смуг вбирання у даному випадку обумовлено наступними переходами електронів:



Виходячи із цієї структури слід передбачити, що світловбирання розчинів сполуки I обумовлено наявністю пере-