

**СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ
5-(4-ПІРАЗОЛІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ ТА 3-(4-ПІРАЗОЛІЛ)-1,2,4-
ТРИАЗОЛО[3,4-с][1,4]ОКСАЗИНУ****Ключові слова:** 5-(4-піразоліл)-1,2,4-триазоли, 3-(4-піразоліл)-1,2,4-триазоло[3,4-с][1,4]-оксазини, діуретична активність

Лікування порушень водно-електролітного балансу в організмі є важливою проблемою нефрології і полягає у фармакологічній корекції функції нирок за допомогою діуретичних засобів [7]. Варто зазначити, що поряд із вираженою діуретичною дією сечогінні засоби виявляють ряд небажаних ефектів, які суттєво звужують сферу їх практичного застосування [9, 11, 12]. В сучасній терапевтичній практиці широко використовують потужний діуретик швидкої й короткочасної дії фуросемід [6] – (5-аміноссульфаніл)-4-хлоро-2[(2-фуранілметил)аміно]-бензойна кислота, який підвищує вибіркоче виведення іонів натрію та зменшує перевантаження серця за рахунок розширення магістральних судин. Водночас за тривалого застосування фуросемід може спричинювати гіпонатріємію, схильність до тромбоутворення, порушення слуху, а також погіршення перебігу цукрового діабету. Зважаючи на це, пошук нових сполук, які покращують видільну функцію нирок, є актуальним завданням сучасної фармації.

Матеріали та методи дослідження

З огляду на високу фармакологічну активність ряду похідних 1,2,4-триазолу [3,4,5], піразолу [2], 1,4-оксазину [8,10], а також наявність аміноссульфоніларильного фрагмента в складі відомих діуретичних препаратів [6] нами здійснено дизайн нових похідних 5-(4-піразоліл)-1,2,4-триазолу та 3-(4-піразоліл)-1,2,4-триазоло[3,4-с][1,4]-оксазину (рисунк). Його синтетична методологія зводиться до конденсації імінів 1-феніл-3-арилпіразол-4-карбальдегідів (I а-е) [10] з етил 2-хлоро[(4-аміноссульфоніл)гідразино]ацетатом (II), яка реалізується в розчині хлороформу за кімнатної температури в присутності триетиламіну і, залежно від характеру замісника R в імінах, зупиняється на стадії первинного [2+3]-циклоприєднання, або зазнає подальшого анелювання оксазинового циклу. Зокрема, у випадку альдїмінів (I а-в) (R=Me, PhCH₂) в результаті реакції утворюються етил 1-[4-(аміноссульфоніл)феніл]-5-(4-піразоліл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилати (III а-в) з виходами 51–72%. В разі імінів (I г-є) (R=CH₂CH₂OH) карбоксилати (III г-є) є тільки проміжними продуктами і піддаються вторинній циклізації за участю гідроксильної та етоксикарбонільної груп, яка призводить до 3-(4-піразоліл)-1,2,4-триазоло[3,4-с][1,4]-оксазин-8-онів (IV а-в) з виходами 47–64%.

Вивчення впливу синтезованих сполук на видільну функцію нирок здійснювали на безпородних білих щурах-самцях вагою 100–190 г за методом Є. Б. Берхіна [1].

Результати дослідження та обговорення

Сполуки (III а-в, IV а-в) (табл. 1, 2) – високоплавкі безбарвні кристалічні речовини, добре розчинні у високополярних органічних розчинниках. В ІЧ-спектрах естерів триазол-3-карбонової кислоти (III а-в) карбонільна група прописується в діапазоні

1720–1725 cm^{-1} , а триазолооксазинонів (IV а-в) – за 1740 cm^{-1} . Для спектрів ЯМР ^1H сполук (III а-в) показовими є синглети протонів H^5 за 6.55–6.60 м.ч., а сполук (IV а-в) – синглети протонів H^3 за 6.80–6.87 м.ч. В останніх також відсутні сигнали етоксильної групи, що поряд із даними мас-спектрів переконливо доводить їх будову.

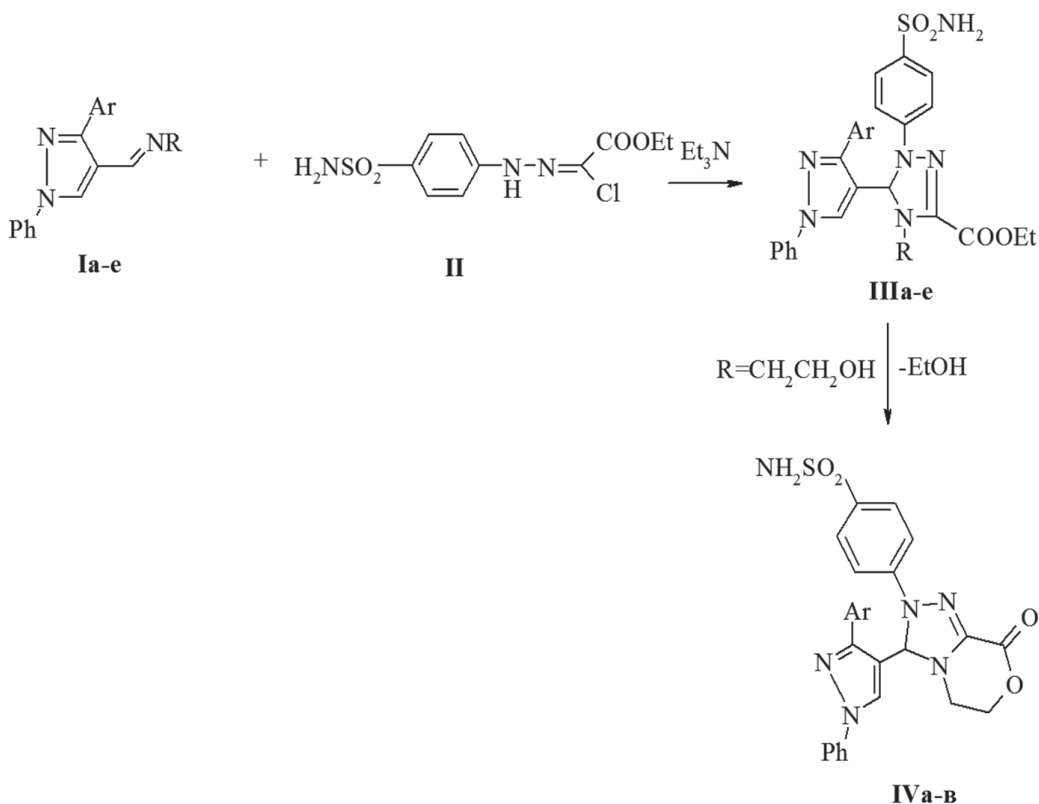


Рис. Синтез похідних 5-(4-піразоліл)-1,2,4-триазолу та 3-(4-піразоліл)-1,2,4-триазоло[3,4-с][1,4]-оксазину:

$\text{R} = \text{Me}$ (I а, III а), PhCH_2 (I б, III б), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (I в, III в); $\text{Ar} = \text{тієн-2-іл}$ (I а, III а), 1-бензофуран-2-іл (I б, е, III б, е, IV в), 4- MeC_6H_4 (I в, III в), 4- FC_6H_4 (I г, III г, IV г), 4- $\text{F}_2\text{HCOC}_6\text{H}_4$ (I д, III д, IV б)

ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на спектрофотометрі UR-20 у таблетках калію бромід. Спектри ЯМР ^1H реєстрували на спектрометрі Bruker Avance DRX-500 (500.13 МГц, внутрішній стандарт – ТМС), США. Хроматомас-спектри отримували на приладі Aligent 1100/DAD/HSD/VLG 119562 (США).

Методика одержання етил 1-[4-(аміноссульфоніл)феніл]-4-метил-5-(1-феніл-3-тієн-2-іл-1H-піразол-4-іл)-5,6-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (III а).

До суспензії 0,62 г (2 ммоль) етил 2-хлоро[(4-аміноссульфоніл)гідразино]ацетату в 15 мл хлороформу додавали під час перемішування 0,29 мл (2,1 ммоль) триетиламіну, а потім через 0,5 год 0,53 г (2 ммоль) іміну і перемішували за кімнатної температури 20 год. Розчинник упарювали, залишок промивали водою (3×15 мл), розчиняли в 20 мл хлороформу, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, хлороформ упарювали, залишок кристалізували із етанолу.

Сполуки III б, в, IV а-в отримували аналогічно.

Вивчення впливу синтезованих сполук на видільну функцію нирок здійснювали на безпородних білих щурах-самцях вагою 100–190 г за методом Є. Б. Берхіна [1]. Для дослідження сечогінної дії тварин розподілили на 6 груп по 5 щурів у кожній.

Вихід, температура топлення, дані елементного аналізу
і мас-спектрів сполук III а-в та IV а-в

Сполука	Ag	R	Вихід, %	Температура топлення, °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Емпірична формула	Вираховано, %		
						C	H	N		C	H	N
III а	тієн-2-іл	CH ₃	52	147–148	537	55,68	4,62	15,48	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₄ S ₂	55,96	4,51	15,66
III б	1-бензофуран-2-іл	CH ₃	72	138–139	571	61,28	4,50	14,54	C ₂₉ H ₂₆ N ₆ O ₅ S	61,04	4,59	14,73
III в	4-МеС ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂	51	121–122	621	65,59	4,87	14,03	C ₃₃ H ₃₀ N ₆ O ₄ S	65,79	5,08	13,77
IV а	4-FC ₆ H ₄		47	254–255	533	58,91	4,06	15,57	C ₂₆ H ₂₁ FN ₆ O ₄ S	58,64	3,97	15,78
IV б	4-F ₂ HCOC ₆ H ₄		64	249–250	581	55,98	3,76	14,62	C ₂₇ H ₂₂ F ₂ N ₆ O ₅ S	55,86	3,82	14,48
IV в	1-бензофуран-2-іл		52	163–164	533	60,42	3,91	14,92	C ₂₈ H ₂₂ N ₆ O ₅ S	60,64	4,00	15,15

Спектральні характеристики сполук III а-в та IV а-в

Сполука	ІЧ-спектр, ν см ⁻¹		Спектр ЯМР ¹ H, δ , м.д.
	C=O	NH ₂	
III а	1725	3380	1,33 т (3H, CH ₃ , J 6,8 Гц), 2,95 с (3H, CH ₃), 4,34 к (2H, CH ₂ , J 6,8 Гц), 6,60 с (1H, H ⁵ триазол), 7,04-7,90 м (14H, 12H аром. + NH ₂), 8,99 с (1H, H ⁵ піразол)
III б	1725	3390	1,32 т (3H, CH ₃ , J 6,8 Гц), 2,92 с (3H, CH ₃), 4,30 к (2H, CH ₂ , J 6,8 Гц), 6,56 с (1H, H ⁵ триазол), 6,98-8,01 м (16H, 14H аром. + NH ₂), 8,99 с (1H, H ⁵ піразол)
III в	1720	3375	1,30 т (3H, CH ₃ , J 6,8 Гц), 2,35 с (3H, CH ₃), 4,34 к (2H, CH ₂ , J 6,8 Гц), 4,98 д (2H, CH ₂ , J 16,0 Гц), 6,55 (1H, H ⁵ триазол), 6,89-7,99 м (20H, 18H аром. + NH ₂), 8,87 с (1H, H ⁵ піразол)
IV а	1740	3860	3,22 м, 3,48 м (2H, CH ₂ N), 4,47 м, 4,57 м (2H, CH ₂ O), 6,80 с (1H, H ³ триазолооксазин), 6,92 д (2H аром., J 8,0 Гц), 7,06 с (1H аром.), 7,31-8,02 м (12H, 10H аром. + NH ₂), 8,99 с (1H, H ⁵ піразол)
IV б	1740	3865	3,21 м, 3,48 м (2H, CH ₂ N), 4,45 м, 4,57 м (2H, CH ₂ O), 6,82 с (1H, H ³ триазолооксазин), 6,93-7,69 м (11H аром.), 7,91 д (2H аром., J 7,8 Гц), 8,99 с (1H, H ⁵ піразол)
IV в	1740	3865	3,19 м, 3,42 м (2H, CH ₂ N), 4,44 м, 4,55 м (2H, CH ₂ O), 6,87с (1H, H ³ триазолооксазин), 6,99-7,98 м (16H, 14H аром. + NH ₂), 9,01 с (1H, H ⁵ піразол)

Під час вивчення діурезу щурів утримували на постійному харчовому раціоні при вільному доступі до води. Перед введенням тварин витримували протягом 2 год без їжі та води. Оскільки досліджувані речовини обмежено розчинні у воді, їх вводили тваринам у шлунок у вигляді водної суспензії, стабілізованої крохмальним клейстером, за допомогою металевого зонду в дозі 20 мг/кг маси тіла. Водне навантаження створювали внутрішньошлунковим введенням питної води кімнатної температури в об'ємі 5% від маси тіла тварин. Після цього їх вміщували в обмінні клітки на 2 год та визначали діурез. Кількість сечі в мл (М) вимірювали через кожну годину. Об'єм сечі, виділеної контрольною групою тварин, яка не отримувала дослідних сполук, приймали за 100%. В ролі тест-об'єкта використовували ширококовживаний в терапевтичній практиці діуретик фуросемід.

Отримані в результаті дослідження експериментальні дані наведено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Діуретична активність синтезованих сполук (III а-в) та (IV а-в)

Сполука	Діурез		
	(M±m), мл	% до контролю	% до тест-об'єкту фуросеміду
III а	3,44±0,11**	154	114
III б	5,02±0,45**	225	166
III в	5,23±0,23***	234	173
IV а	4,67±0,42**	209	155
IV б	4,10±0,48**	184	136
IV в	4,50±0,32**	201	149
Контроль	2,23±0,18	100	74
Фуросемід	3,02±0,28*	135	100

П р и м і т к а. *, **, *** – Вірогідність результатів при $p < 0,05 < 0,01 < 0,001$ відповідно, порівняно з контрольною групою.

Результати дослідження свідчать, що за своєю діуретичною дією сполуки (III а-в) на 14–73%, а сполуки (IV а-в) на 36–55% активніші, ніж фуросемід. Таким чином, синтезовані сполуки можуть бути прототипами для створення нових високоефективних діуретичних засобів.

В и с н о в к и

1. Конденсацією імінів 1-феніл-3-арилпіразол-4-карбальдегідів з етил 2-хлоро[(4-аміносульфоніл)гідразино]ацетатом синтезовано нові 5-(4-піразоліл)-1,2,4-триаколи та 3-(4-піразоліл)-1,2,4-триазоло[3,4-с][1,4]-оксазини.

2. Проведені експериментальні біологічні дослідження показали, що синтезовані сполуки виявляють високу діуретичну активність.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. фарм. журн. – 1977. – Т. 11. № 5. – С. 3–11.

2. Вовк М. В., Братенко М. К., Черноус В. О. 4-Функціональнозаміщені піразоли. – Чернівці: Прут, 2008. – 285 с.

3. Гоцуля А.С., Панасенко О. І., Книш С. Г. Діуретична активність 4-(2-метоксифеніл)-5-

алкіл(арил)-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних // Запорожский мед. журн. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 75–76.

4. *Каплаушенко А. Г.* Будова та діуретична активність аміно- і тіопохідних 1,2,4-триазолу // Мед. хімія. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 65–69.

5. *Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Свінтозельський О. О.* Діуретична активність 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних // Фармац. журн. – 2008. – № 4. – С. 57–63.

6. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. В 2-х т. Т. 1. Изд. 14-е. – М.: ООО«Издательство Новая Волна», издатель С. Б. Дивов, 2002. – 540 с., 8 с. ил., с. 480.

7. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. В 2-х т. Т. 1. Изд. 14-е. – М.: ООО«Издательство Новая Волна», издатель С. Б. Дивов, 2002. – 540 с., 8 с. ил., с. 476.

8. *Caliendo G., Grieco P., Perrisutti E. et al.* Synthesis, biological activity and conformational study of 1,4-benzoxazine derivatives as potassium chanal modulators // Eur. J. Med. Chem. – 1998. – V. 33, N 12. – P. 957–967.

9. *Zhang S., Yu B., Li L. et al.* Randomized, double-blinded trial evaluation therapy in mild to moderate assential hypertension in north-east China // J. Int. Med. Res. – 2008. – V. 36, N 4. – P. 630–637.

10. *Savelon L., Bizot-Espiard J. B., Caidnard D. H. et al.* Substituted pyrido[3,2-b]oxazin-3(4H)-ones : synthesis and evaluation of antinociceptive activity // Bioorg. Med. Chem. – 1998. – V. 6, N 2. – P. 133–142.

11. *Weir M. R., Neutel J. M., Bhaumik A. et al.* The efficacy and safety of initial use of irbesartan/hydrochlorothiazide fixed-dose combination in hypertensive patients with and without high cardiovascular risk // J. Clin. Hypertens. – 2007. – V. 9, N 12. – P. 23–30.

12. *White W. B., Cleveland J. M., Rolleri R. L.* Utility of semiautomatic clinic and 24-h ambulatory blood pressure measurements to evaluate combination therapy: the Ramipril-Hyd rochlorothiazide Hypertension trial // J. Hum. Hypertens. – 2008. – V. 22, N 8. – P. 559–568.

Надійшла до редакції 17. 09. 2012.

Н. В. Панасенко, М. К. Братенко, М. В. Вовк

СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-(4-ПИРАЗОЛИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛА И 3-(4-ПИРАЗОЛИЛ)- 1,2,4-ТРИАЗОЛО[3,4-с][1,4]ОКСАЗИНА

Ключевые слова: 5-(4-пиразолил)-1,2,4-триазолы, 3-(4-пиразолил)-1,2,4 -триазоло[3,4-с][1,4]-оксазины, диуретическая активность

РЕЗЮМЕ

Конденсацией иминов 1-фенил-3-арилпиразол-4-карбальдегидов с этил 2-хлоро[(4-аминосульфонил)гидразино]ацетатом синтезованы новые 5-(4-пиразолил)-1,2,4-триазолы и 3-(4-пиразолил)-1,2,4-триазоло[3,4-с][1,4]-оксазины, которые проявляют высокую диуретическую активность.

SYNTHESIS AND DIURETIC PROPERTIES OF NEW 5-(4-PYRAZOLYL)-
1,2,4-TRIAZOLE AND 3-(4-PYRAZOLYL)-1,2,4- TRIAZOLO[3,4-c][1,4]-
OXAZINE DERIVATIVES

Key words: 5-(4-pyrazolyl)-1,2,4-triazoles, 3-(4-pyrazolyl)-1,2,4-triazolo[3,4-c]
[1,4]-oxazines, diuretic activity

S U M M A R Y

New 5-(4-pyrazolyl)-1,2,4-triazoles and 3-(4-pyrazolyl)-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-oxazines were synthesized by condensation of imines of 1-phenyl-3-arylpyrazole-4-carbaldehydes with ethyl 2-chloro[(4-aminosulfonyl)hydrazino]acetate. It has been established that obtained compounds possess high diuretic activity.