

УДК 547.859:615.212

О. Г. ОГОРОДНИК¹, В. О. ЯНЧЕНКО¹, канд. фарм. наук, доцент,
Л. С. БОБКОВА², д-р фарм. наук, Н. М. СЕРЕДИНСЬКА², д-р мед. наук,
А. М. ДЕМЧЕНКО², д-р фарм. наук, проф.

¹ Чернігівський національний педагогічний університет імені Т. Г. Шевченка

² ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

СИНТЕЗ ТА АНАЛГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 5-МЕТИЛ-3-АРИЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-А]ПІРИМИДИН-7-ОЛУ

Ключові слова: 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримидин-7-оли, кеторолак, анальгезуюча активність

A. G. OGORODNIK¹, V. A. YANCHENKO¹, L. S. BOBKOVA², N. M. SEREDINSKA²,
A. M. DEMCHENKO²

¹ Shevchenko Chernihiv National Pedagogical University

² SI «Institute of pharmacology and toxicology of NAMS of Ukraine», Kyiv

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY 5-METHYL-3-ARYL[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PYRIMIDIN-7-OLES DERIVATIVES

Key words: 5-methyl-3-aryl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-7-oles, ketorolac, the analgesic activity

Біль є сигналом розвитку порушень та запальних процесів в організмі. Це найважливіший захисно-протосувальний механізм, що забезпечує збереження індивіда. Сильна та тривала дія «больового» подразника, яка виникає у разі травм або після хірургічних маніпуляцій, перетворює захисну реакцію організму в шкідливий фактор, який є причиною вторинних порушень фізіологічних процесів [1, 2]. Для боротьби з болем застосовують анальгетичні засоби, які поділяють на наркотичні та ненаркотичні. Перші діють на центральну нервову систему (ЦНС), спричинюючи звикання (опіоїди), другі діють на периферичні центри [3]. На сучасному етапі широке застосування набув кеторолак. Він за ступенем анальгезії переважає інші нестероїдні протизапальні препарати [4, 5]. Водночас можливі вияви побічної дії [5], серед яких ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), кровотечі, перфорація виразки, гострий панкреатит, жіноче безпліддя та ін., спонукають до пошуку нових високоефективних анальгетиків.

Похідні піримідину є перспективними для подальшого дослідження. Піримідинове ядро є складовою нуклеїнових кислот, вітаміну В1 та входить до складу багатьох лікарських препаратів, наприклад ацикловіру, метилурацилу, триметоприму, хлоридину, фторафуру та ін. Останнім часом синтезовано ряд похідних піримідину з широким спектром біологічної активності – антимікробна [6], протипухлинна [7] та противірусна (анти-ВІЛ-1) [8] активність. Водночас відомо, що конденсовані похідні 1,2,4-триазолу виявляють високу анальгезуючу активність [9]. Тому є висока ймовірність, що поєднання піримідинового та триазольного циклів може призвести до вияву анальгетичної дії.

Метою цієї роботи було здійснення синтезу речовин у ряду 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримидин-7-олу та вивчення анальгезуючої активності синтезованих сполук.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами нашого дослідження обрано похідні 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримидин-7-олу (3 а-е), які було синтезовано під час конденсації та

© Колектив авторів, 2017

подальшої циклізації 6-метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-олу (*1*) із відповідними заміщеними гідрозидами бензойної кислоти (*2 a–e*) (рисунок).

Усі розчинники й реагенти (від Aldrich та 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 ТМС, розчинник ДМСО-d₆).

Первинну оцінку анальгезуючої активності виконано на моделях термічної («гаряча пластинка») стимуляції [10].

Результати дослідження та обговорення

Вихідний 6-метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-ол (*1*) одержано за методом [11]. Гідрозиди заміщених бензойних кислот (*2 a–e*) одержані обробленням відповідних естерів гідрозинином в етанолі за методом [12].

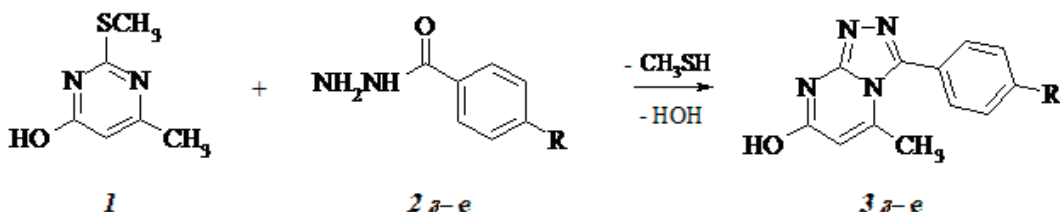


Рис. Схема синтезу похідних
5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олу (*3 a–e*)
R = a) H, b) OCH₃, c) CH₃, d) Br, e) OCHF₂

Вихідний 6-метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-ол (*1*) одержано за методом [11]. Гідрозиди заміщених бензойних кислот (*2 a–e*) одержані обробленням відповідних естерів гідрозинином в етанолі за методом [12].

Синтезу 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олів (3 a–e).

Суміш 1,56 г (0,01 моль) 6-метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-олу (*1*) та 0,01 моль відповідного гідрозиду (*2 a–e*) нагрівали без розчинника протягом 1 год за температури 170–180 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розтирали з 50 мл пропанолу-2, відфільтровували та сушили.

5-Метил-3-феніл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-ол (3 a). Вихід 78%. Знайдено, %: N 25,3. C₁₂H₁₀N₄O. Розраховано, %: N 24,8. Спектр ПМР (ДМСО-d₆): 2,34 (с, 3H, CH₃), 5,69 (с, 1H, CH), 7,43–8,14 (м, 5H, C₆H₅), 13,0 (уш. с., 1H, OH).

5-Метил-3-(4'-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-ол (3 b). Вихід 69%. Знайдено, %: N 21,5. C₁₃H₁₂N₄O₂. Розраховано, %: N 21,8. Спектр ПМР (ДМСО-d₆): 2,32 (с, 3H, CH₃), 3,86 (с, 3H, OCH₃), 5,68 (с, 1H, CH), 6,96 та 8,03 (д-д, 4H, C₆H₄), 13,0 (уш. с., 1H, OH).

5-Метил-3-(4'-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-ол (3 c). Вихід 83%. Знайдено, %: N 23,5. C₁₃H₁₂N₄O. Розраховано, %: N 23,3. Спектр ПМР (ДМСО-d₆): 2,33 (с, 3H, CH₃), 2,37 (с, 3H, CH₃), 5,84 (с, 1H, CH), 7,33 та 8,00 (д-д, 4H, C₆H₄), 13,2 (уш. с., 1H, OH).

5-Метил-3-(4'-бромфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-ол (3 d). Вихід 85%. Знайдено, %: N 18,2. C₁₃H₁₂N₄O. Розраховано, %: N 18,4. Спектр ПМР (ДМСО-d₆): 2,35 (с, 3Н, СН₃), 5,81 (с, 1Н, СН), 7,69 та 8,03 (д-д, 4Н, С₆Н₄), 13,2 (уш. с., 1Н, ОН).

5-Метил-3-(4'-дифлуорометоксифеніл)-[1,2,4]триазоло [4,3-а]піримідин-7-ол (3 e). Вихід 69%. Знайдено, %: N 19,5. C₁₃H₁₀F₂N₄O₂. Розраховано, %: N 19,2. Спектр ПМР (ДМСО-d₆): 2,34 (с, 3Н, СН₃), 5,82 (с, 1Н, СН), 7,34 та 8,11 (д-д, 4Н, С₆Н₄), 7,45 (т, 1Н, ОСНF₂, J = 73,5 Гц), 13,2 (уш. с., 1Н, ОН).

Дослідження анальгезуючої активності виконано на білих нелінійних мишах-самках, розпліднених у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», масою 20 ± 2г. Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні з доступом до їжі та води *ad libitum*.

Тест-речовини (досліджувана речовина та речовина порівняння кеторолак) вводили тваринам в тест-дозі 25 мг/кг маси тіла внутрішньошлунково з використанням як розчинника водно-спиртової суміші (5% спирта) із додаванням як емульгатора 5%-го твіну-20. Об'єм одержаної водно-спиртової емульсії, що вводили тваринам, не перевищував 0,2 мл на тварину.

У тесті «гарячої пластинки» на приладі Hot-plate metter (Ugo Basile, Італія) тестування робили на мишах (по 5 у групі), у яких вихідне значення латентного періоду реакції «облизування» лапки не перевищувало 20 с. Латентний період реакції в секундах вимірювали після 1 год після введення тест-речовин. Розраховували процент зміни до вихідного латентного періоду реакції в кожній групі.

Статистичне оброблення одержаних результатів здійснювали за методом Стьюдента [10]. Достовірними вважали зміни за $p < 0,05$.

Результати дослідження анальгезуючої активності 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олів (3 a-e) в тесті «гаряча пластинка» наведено в таблиці.

Т а б л и ц я

Анальгезуюча активність 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а] піримідин-7-олів (3 a-e) в тесті «гаряча пластинка»

Речовина, шифр	Доза, мг/кг	Латентний період реакції, $M \pm m$, сек		Зміна латентного періоду реакції, %
		вихідне значення	60 хв	
3 a	25,0	9,70 ± 1,59	23,70 ± 5,86	+ 144,32*
3 b	25,0	12,54 ± 2,71	27,98 ± 4,81	+ 123,12*
3 c	25,0	9,42 ± 0,86	26,78 ± 6,32	+ 184,28*
3 d	25,0	9,52 ± 1,34	20,22 ± 6,21	+ 112,40*
3 e	25,0	11,04 ± 2,21	21,82 ± 3,71	+ 97,64*
Кеторолак	25,0	9,28 ± 1,13	19,74 ± 2,18	+ 112,71*

П р и м і т к а: * – $p < 0,05$.

Встановлено, що на моделі термічної ноцицептивної стимуляції низка досліджуваних сполук значно переважає препарат порівняння – кеторолак. Так, найвищу активність у тесті «гаряча пластинка» було відзначено для сполуки 3 c, яка міс-

тять метильну групу в четвертому положенні арильного замісника, що становить 184,28% зміни латентного періоду реакції, водночас як у кеторолаку – 112,71%. Таким чином, дія досліджуваної сполуки *3c* перевершує дію кеторолаку на 71,57%. Для сполук *3a* (без замісника в арильному фрагменті) та *3b* (із метоксильною групою в четвертому положенні арильного замісника) зміна латентного періоду реакції становить 144,32% та 123,12% відповідно, тобто обидві досліджувані сполуки (*3a* та *3b*) перевершують дію кеторолаку на 31,61% та 10,41%. Сполука *3d*, яка містить як замісник атом бром у четвертому положенні арильного залишку, виявляє анальгезуючу активність на рівні препарату порівняння (112,40%). Введення двох атомів флуору в метоксильний радикал у четвертому положенні бензенового кільця призводить до зниження анальгезуючої активності (97,64%) порівняно зі сполукою *3b* (123,12%) на 25,48%, а порівняно з референс-препаратом кеторолаком – на 15,07%.

Таким чином, похідні 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олу є перспективними для подальшого глибокого дослідження та можуть стати основою для створення нового анальгетичного засобу.

Висновки

1. Синтезовано ряд похідних 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олу конденсацією та подальшою циклізацією 6-метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-олу з відповідними заміщеними гідрозидами бензойної кислоти. Будову та чистоту всіх одержаних речовин підтверджено даними ¹H-ЯМР-спектроскопії.

2. Проведений скринінг на анальгетичну активність похідних 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олу в дослідах *in vivo* на моделі «гарячої пластинки» свідчить, що найвищу активність мала сполука, яка містить метильну групу в четвертому положенні арильного замісника, що становить 184,28% зміни латентного періоду реакції, це перевершує дію референс-препарату кеторолаку на 71,57%. Введення галогенів в арильний фрагмент призводить до зниження анальгезуючої активності сполук.

Список використаної літератури

1. Вікторов О. П., Мамчур В. Й., Самойленко О. В. та ін. Ефективність та безпечність використання препарату Комбіспазм у хворих з больовим синдромом різного генезу // Рациональна фармакотерапія. – 2012. – Т. 1 (22). – С. 62–71.

2. Shebeko S. K., Zimin S. M. The study of effects of «chondrolife» combined cream-gel in the spontaneous pain sensitivity experiment // Клін. фармація. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 34–38.

3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – С. 151–187.

4. Беловол А. Н., Князькова И. И. Нестероидные противовоспалительные препараты: фокус на кеторолак // Мистецтво лікування. – 2012. – № 1. – С. 15–19.

5. Зайченко А. В., Супрун Э. В., Пиминов А. Ф. Клиническая фармакология кеторолака. Что нового? // Аптека. – 2016. – № 11 (1032).

6. Rashad A. E., Shamroukh A. H., Abdel-megeid R. E. et al. Studies on the reactivity of (9-methyl-5,6-dihydronaphtho[1',2':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-11-yl) hydrazine towards some reagents for biological evaluation // Sci. Pharm. – 2010. – V. 78. – P. 1–12.

7. Saravanan K., Barlow H. C., Barton M. et al. Nucleoside transport inhibitors: Structure-activity relationships for pyrimido[5,4-d]pyrimidine derivatives that potentiate pemetrexed cytotoxicity in the presence of 1-acid glycoprotein // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – P. 1847–1859.

8. Rotili D., Tarantino D., Artico M. et al. Diarylpyrimidine-dihydrobenzoxopyrimidine hybrids: New, wide-spectrum anti-HIV-1 agents active at (sub)-nanomolar level // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. – P. 3091–3096.

9. Пат. на винахід № 112372. 5,7-Діацил-3-н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4,]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазини, що проявляють анальгетичні властивості / А. М. Демченко, О. Є. Ядловський, А. Я. Коваль, Л. С. Бобкова, В. О. Янченко, Д. А. Демченко. – Заявл. 13. 03. 2015; Опубл. 25. 08. 2016, Бюл. № 16.

10. Komlos E., Porsresr J., Knole J. Morfin – prostigmin synergismus // *Az. Acta Physiologica Acad. Scient. Hungaricae.* – 1950. – N 1. – P. 77–83.

11. Davey David D., Adler Marc, Arnaiz Damian et al. Design, synthesis, and activity of 2-imidazol-1-ylpyrimidine derived inducible nitric oxide synthase dimerization inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – P. 1146–1157.

12. Fahmy Mona M., Mohamed Riham R., Mohamed Nadia A. Novel antimicrobial organic thermal stabilizer and co-stabilizer for rigid PVC // *Molecules.* – 2012. – V. 17. – P. 7927–7940.

13. Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. – К.: Морион, 2002. – 640 с.

Надійшла до редакції 1 березня 2017 року.

А. Г. Огородник¹, В. А. Янченко¹, Л. С. Бобкова², Н. Н. Серединская²,
А. М. Демченко²

¹ Черниговский национальный педагогический университет имени Т. Г. Шевченко

² ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
5-МЕТИЛ-3-АРИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-А]ПИРИМИДИН-7-ОЛА

Ключевые слова: метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-7-олы, кеторолак, анальгетическая активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Боль является сигналом развития воспалительных процессов и различных нарушений в организме. Она представляет собой важнейший защитно-приспособительный механизм, обеспечивающий сохранность данного индивида, но сильное и длительное воздействие «болевого» раздражителя превращает защитную реакцию организма во вредный фактор, который является причиной вторичных нарушений физиологических процессов.

Целью работы было осуществление синтеза веществ в ряду 5-метил-3-арил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-7-ола и изучение их анальгезирующей активности.

Объектами нашего исследования выбраны производные 5-метил-3-арил[1,2,4]триазол[4,3-а]пиримидин-7-ола, которые синтезированы конденсацией и после-

дующей циклизацией 6-метил-2-метилсульфанилпиримидин-4-ола с соответствующими замещенными гидразидами бензойной кислоты. Первичная оценка анальгезирующей активности проведена на моделях термической («горячая пластина») стимуляции.

Синтезирован ряд производных 5-метил-3-арил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-7-ола, их строение и чистота подтверждены данными ¹H-ЯМР-спектроскопии. Исследована анальгезирующая активность производных 5-метил-3-арил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-7-ола с целью выявления связи «структура-активность».

Проведенный скрининг на наличие анальгетической активности для производных 5-метил-3-арил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-7-ола в опытах *in vivo* на модели «горячей пластинки» показал, что самая высокая активность была отмечена для соединения, содержащего метильную группу в четвертом положении арильного заместителя, которая составляет 184,28% изменения латентного периода реакции, что превосходит действие референс-препарата кеторолака на 71,57%. Введение галогенов в арильный фрагмент приводит к снижению анальгезирующей активности соединений.

A. G. Ogorodnik¹, V. A. Yanchenko¹, L. S. Bobkova², N. M. Seredinska²,
A. M. Demchenko²

¹ *Shevchenko Chernihiv National Pedagogical University*

² *SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS Ukraine», Kyiv*

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY 5-METHYL-3-ARYL[1,2,4]
TRIAZOLO[4,3-A]PYRIMIDIN-7-OLES DERIVATIVES

Key words: 5-methyl-3-aryl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-7-oles, ketorolac, the analgesic activity

A B S T R A C T

Pain is a signal of inflammation and disruption of the body. It is the most important protective and adaptive mechanism that ensuring the safety of the individual. A strong and prolonged effect of “pain” irritant arising in injuries or after surgical manipulation transforms the protective reaction of the body to harmful factor that is the cause of secondary violations physiological processes.

The aim of this work was the synthesis of substances in a series of 5-methyl-3-aryl [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyrimidine-7-ol and study the analgesic effect of the synthesized compounds.

The objects of our research were selected derivatives of 5-methyl-3-aryl [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyrimidine-7-ol, which were synthesized by condensation and subsequent cyclization of 6-methyl-2-methylsulfonylpyrimidin-4-ol (1) with the corresponding substituted benzoic acid hydrazide. The primary evaluation of analgesic activity conducted on thermal stimulation models («hot plate»).

A number of 5-methyl-3-aryl [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyrimidin-7-ol derivatives were synthesized, and their structure and purity were confirmed by ¹H NMR spectroscopy. The analgesic activity of 5-methyl-3-aryl [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyrimidin-7-ol was investigated in order to reveal the structure-activity relationship.

The screening for analgesic activity for 5-methyl-3-aryl [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyrimidin-7-ol derivatives in in vivo experiments on hot plate models showed that the highest activity was noted for the compound containing the methyl group in the fourth position of the aryl substituent, which is 184.28% of the change in the latent period of the reaction, which exceeds the action of the reference preparation of ketorolac by 71.57%. The introduction of halogens into the aryl moiety leads to a decrease in the analgesic activity of the compounds.

A series of 5-methyl-3-aryl [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyrimidine-7-ol derivatives were synthesized by condensation and subsequent cyclization of 6-methyl-2-methylsulfanylpurymidin-4-ol with relevant substituted hydrazide of benzoic acid. The structure and purity of obtained compounds were confirmed by ¹H NMR spectroscopy. The analgesic activity of 5-methyl-3-aryl [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyrimidin-7-ol was investigated in order to reveal the structure-activity relationship.

The screening of analgesic activity of 5-methyl-3-aryl [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyrimidin-7-ol derivatives in vivo models for «hot plate» shows that the highest activity was noted for compound containing methyl group in the fourth position of the aryl substituent, which is 184.28% change latent period reaction, that exceeds effect reference drug ketorolac at 71.57%. The introduction of halogens in the aryl fragment leads to a decrease analgesic activity of compounds.

Електронна адреса для листування з авторами: detch7758@ukr.net