



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102848** (13) **U**

(51) МПК (2015.01)

C07D 417/00

C07B 43/04 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 04329**

(22) Дата подання заявки: **05.05.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.11.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.11.2015, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):

**Демченко Анатолій Михайлович (UA),
Ядловський Олег Євгенович (UA),
Коваль Андрій Ярославович (UA),
Бобкова Людмила Станіславівна (UA),
Янченко Віктор Олексійович (UA),
Демченко Діана Анатоліївна (UA)**

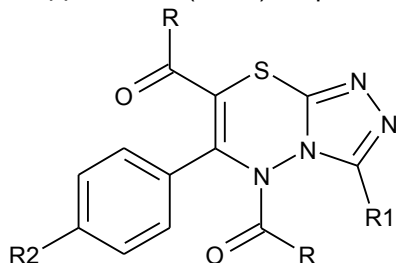
(73) Власник(и):

**Демченко Анатолій Михайлович,
пр. Перемоги, 163, кв. 16, м. Чернігів, 14013
(UA),
Ядловський Олег Євгенович,
вул. Бугорна, 10-а, кв. 19, м. Київ 03086
(UA),
Коваль Андрій Ярославович,
вул. Ясна, 11, м. Львів, 79039 (UA),
Бобкова Людмила Станіславівна,
вул. Пушиної, 8, кв. 39, м. Київ, 03115 (UA),
Янченко Віктор Олексійович,
пр. Перемоги, 92, кв. 38, м. Чернігів, 14000
(UA),
Демченко Діана Анатоліївна,
пр. Алішера Навої, 69, кв. 336, м. Київ,
02125 (UA)**

(54) **5,7-ДІАЦИЛ-3-Н(АЛКІЛ)-6-АРИЛ-5Н-[1,2,4,]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗИНИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ
АНАЛЬГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**

(57) Реферат:

5,7-Діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини формули:



де R=CH₃, C₂H₅, Н-С3Н7; R1=Н, CH₃, C₂H₅, цикло-C₆H₁₁; R2 = Н, CH₃, CH₂CH₃, СН(СН₃)₂, цикло-C₆H₁₁, ОСН₃, ОС₂H₅, ОСНF₂, Cl, Br, що проявляють анальгетичні властивості.

UA 102848 U

Корисна модель належить до фармацевтичної хімії та медицини, зокрема, одержання біологічно активних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів, які виявляють анальгетичну активність і можуть стати основою для розробки нових анальгетичних засобів.

5 Анальгетичні засоби (такі як морфін, кеторолак, анальгін) - це лікарські засоби, що застосовують для боротьби з болем. Анальгетики поділяються на наркотичні, що діють на ЦНС та, зазвичай, викликають звикання, наприклад, опіоїди, і на ненаркотичні, що діють на периферичні центри, знижуючи утворення простагландинів шляхом блокування циклооксигенази.

10 При незначному болю та болю середньої інтенсивності застосовують ненаркотичні (неопіоїдні) анальгетики, такі, як анальгін, парацетамол, кеторолак, або їх поєднання з наркотичними анальгетиками з невисокою активністю, таких, як кодеїн, дигідрокодеїн та інші.

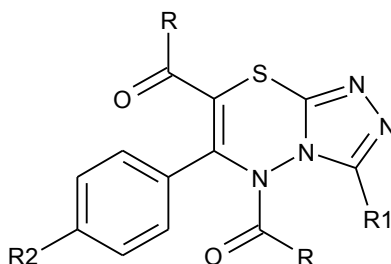
15 Існують додаткові засоби, що посилюють дію анальгетиків. Препарати цієї групи самі по собі не є анальгетиками, але при болю використовуються у поєднанні з останніми, оскільки можуть змінювати ставлення до сприйняття болю, знижувати тривогу, страх та депресію. Такими засобами можуть бути психотропні препарати, а також ті, що діють на механізм больових відчуттів, наприклад, усувають спазми гладкої мускулатури. При сильному болю використовують високоактивні опіоїди, такі, як морфін [1].

20 Кеторолак - сполука з групи гетероциклічних похідних оцтової кислоти - є широко відомим знеболювальним нестероїдним протизапальним засобом та, зазвичай, використовується як анальгетик широкого спектру дії. Кеторолак може застосовуватися або у вигляді таблеток, або у вигляді розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, і є рацемічною сумішшю (S)-(-)-форми (активна) та (R)-(+)-форми [2].

25 Кеторолак пригнічує активність циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) та блокує синтез простагландинів. Подібно до інших анальгетиків, кеторолак проявляє ряд негативних побічних ефектів, а саме, з боку органів шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, гастралгія, диспепсія), з боку нервової системи (сонливість, головний біль, запаморочення) та інші. Також можливі прояви алергічних реакцій.

30 В основу корисної моделі поставлене завдання пошуку нових біологічно активних нестероїдних сполук з анальгетичною активністю.

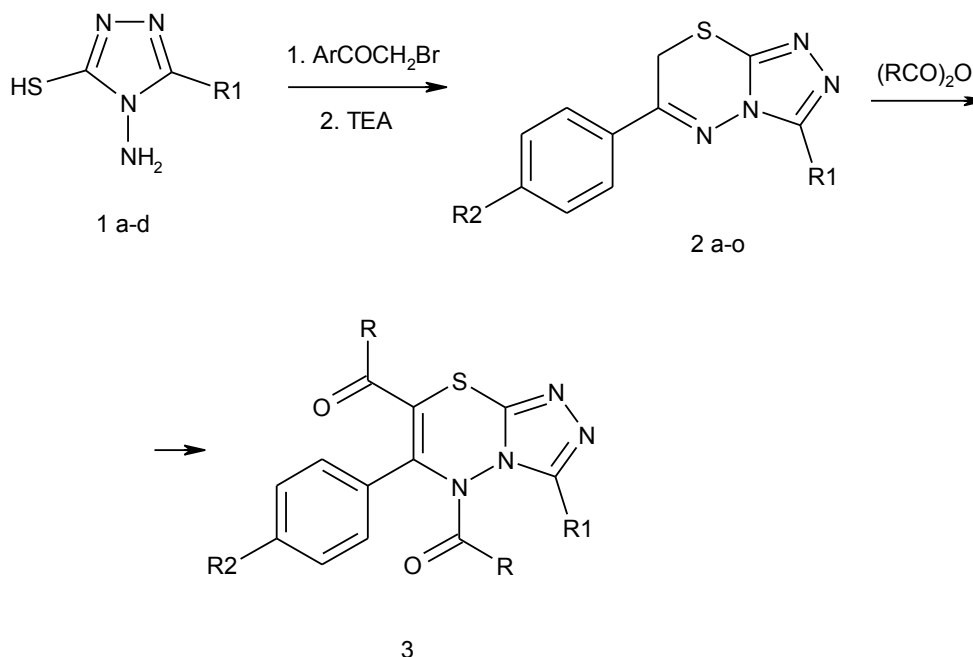
Поставлене завдання вирішується тим, що в якості нових біологічно активних сполук запропоновано ряд 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів формули:



35 де R = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇; R₁ = H, CH₃, C₂H₅, цикло-C₆H₁₁; R₂ = H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, цикло-C₆H₁₁, OCH₃, OC₂H₅, OCHF₂, Cl, Br, які виявляють анальгетичну активність.

40 Заявлені сполуки отримують за загальною схемою кип'ятінням відповідних 3-*R*₁-6-арил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів 2 а-о з ангїтридами аліфатичних кислот. Останні синтезують при конденсації 4-аміно-5-*R*₁-4Н-[1,2,4]триазол-3-тіолів 1 а-д [3-6] із заміщеними фенацилбромідами та подальшою обробкою проміжних гідробромідів триетиламіном [7-12].

Синтез 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів 3.



де 1-3 R=CH₃, C₂H₅, н-С₃H₇; R₁=H, CH₃, C₂H₅, цикло-С₆H₁₁; R₂=H, CH₃, CH₂CH₃, СН(СН₃)₂, цикло-С₆H₁₁, ОСН₃, ОС₂H₅, ОСНF₂, Cl, Br.

Первинну оцінку анальгетичної активності проведено на моделях термічної ("гаряча пластина") [13] та хімічної ("оцтовокислі корчі") [14] стимуляції. Дослідження виконані на білих нелінійних мишах-самках масою 20±2 г, розпліднених у віварії Державної установи "Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України". Тварини утримувались на стандартному харчовому раціоні, отримували їжу та воду ad libitum.

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

Приклади конкретного виконання.

4-Аміно-4Н-[1,2,4]триазоліл-3-тіол 1а отримано за методом [3] взаємодією тіокарбодіазиду з формамідом, 4-аміно-5-метил(етил)-4Н-[1,2,4]триазоліл-3-тіоли 1b та 1c були одержані за методами [4, 5] взаємодією тіокарбодіазиду з відповідною кислотою. 4-Аміно-5-циклогексил-4Н-[1,2,4]триазол-3-тіол 1d було одержано за методом [6] з гідразиду цикло-гексилкарбонової кислоти, CS₂ та гідразину.

6-Феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазин 2а одержано за методом [7], 6-(4¹-толіл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазин 2b одержано за методом [8], 3-метил-6-феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазин 2c - за методом [9], 3-метил-6-(4¹-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазин 2d - за методом [10], 3-метил-6-(4¹-хлорфеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазин 2e - за методом [11], 3-етил-6-феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазин 2f - за методом [12]. Інші заміщені 7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазин 2g-о були синтезовані за одним із вищенаведених методів та використані без додаткового очищення та ідентифікації.

Приклад 1. Синтез 5,7-діацетил-6-феніл-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазину 3а: 3,0 г. (0,01 моля) 6-феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину 2а кип'ятили в 10 мл оцтового ангідриду протягом 3 годин із зворотнім холодильником. Реакційну суміш охолоджували і виливали у воду. Продукт відфільтровували та перекристалізували із ізопропанолу. Вихід 81 %. Т_{пл.} = 111-2 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.ч. (CDCl₃): 2.39 (с, 3Н, NCOCH₃), 2.65 (с, 3Н, ССОСН₃), 7.44-7.69 (м, 5Н, С₆H₅), 8.32 (с, 1Н, 3-Н). Знайдено, %: N 18,3; S 10,5. C₁₄H₁₂N₄O₂S. Вирахувано, %: N 18,6; S 10,7.

Приклад 2. Синтез 5,7-Дипропіоніл-6-феніл-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин 3b: 3,0 г. (0,01 моля) 6-феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину 2а кип'ятили в 10 мл пропіонового ангідриду протягом 3 годин із зворотнім холодильником. Реакційну суміш охолоджували і виливали у воду. Продукт відфільтровували та перекристалізували із ізопропанолу. Вихід 72 %. Т_{пл.} = 118-9 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 1.05 (т, 3Н, СН₃), 1.15 (т, 3Н, СН₃), 2.64 (кв, 2Н, СН₂), 3.04 (кв, 2Н, СН₂), 7.46-7.69 (м, 5Н, С₆H₅), 9.43 (с, 1Н, 3-Н). Знайдено, %: N 17,3; S 9,56. C₁₆H₁₆N₄O₂S. Вирахувано, %: N 17,1; S 9,74.

Приклад 3. 5,7-Діацетил-3-метил-6-феніл-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин 3с був одержаний згідно з прикладом 1 з 3-метил-6-феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину та оцтового ангідриду. Вихід 79 %. $T_{пл.} = 151-2^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 2.34 (с, бН, NCOCH $_3$), 2.57 (с, бН, CCOCH $_3$), 2.67 (с, бН, 3-CH $_3$), 7.48-7.71 (м, 5Н, C $_6$ H $_5$). Знайдено, %: N 17,9; S 10,1. C $_{15}$ H $_{14}$ N $_4$ O $_2$ S. Вирахувано, %: N 17,8; S 10,2.

Приклад 4. 5,7-Діацетил-3-метил-6-(4 1 -толіл)-5Н-[1,2,4]триазоло [3,4-б][1,3,4] тіадіазин 3д був одержаний згідно з прикладом 1 з 3-метил-6-(4 1 -толіл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину та оцтового ангідриду. Вихід 73 %. $T_{пл.} = 166-7^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 2.32 (с, 3Н, NCOCH $_3$), 2.36 (с, 3Н, CH $_3$), 2.56 (с, 3Н, CCOCH $_3$), 2.66 (с, 3Н, 3-CH $_3$), 7.30 і 7.57 (д-д, 4Н, C $_6$ H $_4$). Знайдено, %: N 17,0; S 9,68. C $_{16}$ H $_{16}$ N $_4$ O $_2$ S. Вирахувано, %: N 17,1; S 9,75.

Приклад 5. 5,7-Діацетил-3-метил-6-(4 1 -етилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин 3е був одержаний згідно з прикладом 1 з 3-метил-6-(4 1 -етилфеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину та оцтового ангідриду. Вихід 78 %. $T_{пл.} = 166-7^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 1.21 (т, 3Н, CH $_3$), 2.33 (с, 3Н, NCOCH $_3$), 2.56 (с, 3Н, CCOCH $_3$), 2.66 (с, 3Н, 3-CH $_3$), 2.67 (кв, 2Н, CH $_2$), 7.33 і 7.60 (д-д, 4Н, C $_6$ H $_4$). Знайдено, %: N 16,5; S 9,49. C $_{17}$ H $_{18}$ N $_4$ O $_2$ S. Вирахувано, %: N 16,4; S 9,35.

Приклад 6. 5,7-Діацетил-3-метил-6-(4 1 -ізопропілфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин 3ф був одержаний згідно з прикладом 1 з 3-метил-6-(4 1 -ізопропілфеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину та оцтового ангідриду. Вихід 71 %. $T_{пл.} = 161-2^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 1.23 (д, 6Н, 2CH $_3$), 2.34 (с, 3Н, NCOCH $_3$), 2.56 (с, 3Н, CCOCH $_3$), 2.66 (с, 3Н, 3-CH $_3$), 2.96 (м, 1Н, CH), 7.37 і 7.61 (д-д, 4Н, C $_6$ H $_4$). Знайдено, %: N 15,9; S 9,07. C $_{18}$ H $_{20}$ N $_4$ O $_2$ S. Вирахувано, %: N 15,7; S 8,97.

Приклад 7. 5,7-Діацетил-3-метил-6-(4 1 -метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин 3г був одержаний згідно з прикладом 1 з 3-метил-6-(4 1 -метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину та оцтового ангідриду. Вихід 85 %. $T_{пл.} = 178-9^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 2.33 (с, 3Н, NCOCH $_3$), 2.56 (с, 3Н, CCOCH $_3$), 2.66 (с, 3Н, 3-CH $_3$), 3.81 (с, 3Н, OCH $_3$), 7.05 і 7.63 (д-д, 4Н, C $_6$ H $_4$). Знайдено, %: N 16,2; S 9,21. C $_{16}$ H $_{16}$ N $_4$ O $_3$ S. Вирахувано, %: N 16,3; S 9,29.

Приклад 8. 5,7-Діацетил-3-метил-6-(4 1 -хлорфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин 3н був одержаний згідно з прикладом 1 з 3-метил-6-(4 1 -хлорфеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину та оцтового ангідриду. Вихід 84 %. $T_{пл.} = 142-3^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 2.35 (с, 3Н, NCOCH $_3$), 2.57 (с, 3Н, CCOCH $_3$), 2.67 (с, 3Н, 3-CH $_3$), 7.57 і 7.71 (д-д, 4Н, C $_6$ H $_4$). Знайдено, %: N 16,3; S 9,22. C $_{15}$ H $_{13}$ ClN $_4$ O $_2$ S. Вирахувано, %: N 16,1; S 9,17.

Приклад 9. 5,7-Діацетил-3-метил-6-(4 1 -дифторметоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин 3і був одержаний згідно з прикладом 1 з 3-метил-6-(4 1 -дифторметоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину та оцтового ангідриду. Вихід 73 %. $T_{пл.} = 123-4^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 2.34 (с, 3Н, NCOCH $_3$), 2.57 (с, 3Н, CCOCH $_3$), 2.67 (с, 3Н, 3-CH $_3$), 7.34 (т, 1Н, OCHF $_2$, J=72.4 Гц), 7.30 і 7.76 (д-д, 4Н, C $_6$ H $_4$). Знайдено, %: N 14,8; S 8,49. C $_{16}$ H $_{14}$ F $_2$ N $_4$ O $_3$ S. Вирахувано, %: N 14,7; S 8,41.

Приклад 10. 5,7-Діацетил-3-метил-6-(4 1 -циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин 3ї був одержаний згідно з прикладом 1 з 3-метил-6-(4 1 -циклогексилфеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину та оцтового ангідриду. Вихід 76 %. $T_{пл.} = 142-3^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 1.25-1.82 (м, 10Н, (CH $_2$) $_5$), 2.34 (с, 3Н, NCOCH $_3$), 2.56 (с, 3Н, CCOCH $_3$), 2.66 (с, 3Н, 3-CH $_3$), 7.34 і 7.61 (д-д, 4Н, C $_6$ H $_4$). Знайдено, %: N 14,3; S 8,22. C $_{21}$ H $_{24}$ N $_4$ O $_2$ S. Вирахувано, %: N 14,1; S 8,07.

Приклад 11. 5,7-Діацетил-3-етил-6-феніл-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин 3к був одержаний згідно з прикладом 1 з 3-етил-6-феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину та оцтового ангідриду. Вихід 74 %. $T_{пл.} = 113-4^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 1.44 (т, 3Н, CH $_3$), 2.35 (с, 3Н, NCOCH $_3$), 2.58 (с, 3Н, CCOCH $_3$), 3.08 (кв., 2Н, CH $_2$), 7.48-7.70 (м, 5Н, C $_6$ H $_5$). Знайдено, %: N 17,0; S 9,61. C $_{16}$ H $_{16}$ N $_4$ O $_2$ S. Вирахувано, %: N 17,1; S 9,74.

Приклад 12. 5,7-Діацетил-3-циклогексил-6-феніл-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин 3л був одержаний згідно з прикладом 1 з 3-цикло-гексил-6-феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину та оцтового ангідриду. Вихід 76 %. $T_{пл.} = 138-9^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 1.28-2.21 (м, 10Н, (CH $_2$) $_5$), 2.33 (с, 3Н, NCOCH $_3$), 2.56 (с, 3Н, CCOCH $_3$), 3.21 (с, 1Н, CH), 7.45-7.68 (м, 5Н, C $_6$ H $_5$). Знайдено, %: N 14,4; S 8,23. C $_{20}$ H $_{22}$ N $_4$ O $_2$ S. Вирахувано, %: N 14,6; S 8,37.

Приклад 13. 5,7-Дипропіоніл-6-(4 1 -толіл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин 3м був одержаний згідно з прикладом 2 з 6-(4 1 -толіл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину та пропіонового ангідриду. Вихід 69 %. $T_{пл.} = 119-21^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 1.06 (т, 3Н, CH $_3$), 1.15 (т, 3Н, CH $_3$), 2.36 (с, 3Н, CH $_3$), 2.64 (кв, 2Н, CH $_2$), 3.03 (кв, 2Н, CH $_2$), 7.30 і 7.57 (д-д,

4H, C₆H₄), 9.40 (с, 1H, 3-H). Знайдено, %: N 16,2; S 9,27. C₁₇H₁₈N₄O₂S. Вирахувано, %: N 16,3; S 9,35.

Приклад 14. 5,7-Дипропіоніл-3-метил-6-(4¹-хлорфеніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин 3п був одержаний згідно з прикладом 2 з 3-метил-6-(4¹-хлорфеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]тіадіазину та пропіонового ангідриду. Вихід 72 %. T_{пл} = 146-7 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 1.06 (т, 3H, CH₃), 1.14 (т, 3H, CH₃), 2.64 (кв, 2H, CH₂), 2.67 (с, 3H, 3-CH₃), 2.99 (кв, 2H, CH₂), 7.57 і 7.71 (д-д, 4H, C₆H₄). Знайдено, %: N 14,7; S 8,38. C₁₇H₁₇ClN₄O₂S. Вирахувано, %: N 14,9; S 8,49.

Приклад 15. 5,7-Дипропіоніл-3-метил-6-(3¹,4¹-диметоксифеніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин 3о був одержаний згідно з прикладом 2 з 3-метил-6-(3¹,4¹-диметоксифеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]тіадіазину та пропіонового ангідриду. Вихід 79 %. T_{пл} = 141-2 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 1.06 (т, 3H, CH₃), 1.15 (т, 3H, CH₃), 2.64 (кв, 2H, CH₂), 2.68 (с, 3H, 3-CH₃), 2.99 (кв, 2H, CH₂), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 7.04 і 7.28 (д-д, 4H, C₆H₄). Знайдено, %: N 14,0; S 8,04. C₁₉H₂₂N₄O₄S. Вирахувано, %: N 13,9; S 7,95.

Приклад 16. 5,7-Дипропіоніл-3-метил-6-(4¹-ізопропілфеніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин 3р був одержаний згідно з прикладом 2 з 3-метил-6-(4¹-ізопропілфеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]тіадіазину та пропіонового ангідриду. Вихід 77 %. T_{пл} = 110-11 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 1.06 (т, 3H, CH₃), 1.14 (т, 3H, CH₃), 1.24 (д, 6H, 2CH₃), 2.63 (кв, 2H, CH₂), 2.66 (с, 3H, 3-CH₃), 2.95 (м, 1H, CH), 2.99 (кв, 2H, CH₂), 7.35 і 7.62 (д-д, 4H, C₆H₄). Знайдено, %: N 14,5; S 8,27. C₂₀H₂₄N₄O₂S. Вирахувано, %: N 14,6; S 8,32.

Приклад 17. 5,7-Дибутироніл-3-метил-6-феніл-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин 3q: 3,0 г. (0,01 моля) 6-феніл-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]тіадіазину 2а кип'ятили в 10 мл масляного ангідриду протягом 3 годин із зворотнім холодильником. Реакційну суміш охолоджували і виливали у воду. Продукт відфільтровували та перекристалізували із ізопропанолу. Вихід 69 %. T_{пл} = 93-4 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 0.86 (т, 3H, CH₃), 0.95 (т, 3H, CH₃), 1.56 (м, 2H, CH₂), 1.68 (м, 2H, CH₂), 2.60 (т, 2H, CH₂), 2.67 (с, 3H, 3-CH₃), 2.96 (т, 2H, CH₂), 7.47-7.69 (м, 5H, C₆H₅). Знайдено, %: N 15,2; S 8,76. C₁₉H₂₂N₄O₂S. Вирахувано, %: N 15,1; S 8,64.

Приклад 18. 5,7-Дибутироніл-3-метил-6-(4¹-толіл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин 3г був одержаний згідно з прикладом 17 з 3-метил-6-(4¹-толіл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]тіадіазину та масляного ангідриду. Вихід 71 %. T_{пл} = 108-9 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 0.86 (т, 3H, CH₃), 0.95 (т, 3H, CH₃), 1.56 (м, 2H, CH₂), 1.67 (м, 2H, CH₂), 2.36 (с, 3H, CH₃), 2.60 (т, 2H, CH₂), 2.66 (с, 3H, 3-CH₃), 2.97 (т, 2H, CH₂), 7.28 і 7.57 (д-д, 4H, C₆H₄). Знайдено, %: N 14,5; S 8,23. C₂₀H₂₄N₄O₂S. Вирахувано, %: N 14,6; S 8,32.

Приклад 19. 5,7-Дибутироніл-3-метил-6-(4¹-етилфеніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин 3с був одержаний згідно з прикладом 17 з 3-метил-6-(4¹-етилфеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]тіадіазину та масляного ангідриду. Вихід 66 %. T_{пл} = 107-8 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 0.86 (т, 3H, CH₃), 0.95 (т, 3H, CH₃), 1.21 (т, 3H, CH₃), 1.55 (м, 2H, CH₂), 1.68 (м, 2H, CH₂), 2.50 (кв, 2H, CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.66 (с, 3H, 3-CH₃), 2.95 (т, 2H, CH₂), 7.31 і 7.59 (д-д, 4H, C₆H₄). Знайдено, %: N 14,3; S 8,12. C₂₁H₂₆N₄O₂S. Вирахувано, %: N 14,1; S 8,03.

Приклад 20. 5,7-Дибутироніл-3-метил-6-(4¹-ізопропілфеніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин 3т був одержаний згідно з прикладом 17 з 3-метил-6-(4¹-ізопропілфеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]тіадіазину та масляного ангідриду. Вихід 70 %. T_{пл} = 121-2 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 0.85 (т, 3H, CH₃), 0.95 (т, 3H, CH₃), 1.23 (д, 6H, 2CH₃), 1.56 (м, 2H, CH₂), 1.67 (м, 2H, CH₂), 2.60 (м, 2H, CH₂), 2.66 (с, 3H, 3-CH₃), 2.95 (м, 3H, CH+CH₂), 7.34 і 7.60 (д-д, 4H, C₆H₄). Знайдено, %: N 13,7; S 7,75. C₂₂H₂₈N₄O₂S. Вирахувано, %: N 13,6; S 7,76.

Приклад 21. 5,7-Дибутироніл-3-метил-6-(4¹-метоксифеніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин 3и був одержаний згідно з прикладом 17 з 3-метил-6-(4¹-метоксифеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]тіадіазину та масляного ангідриду. Вихід 73 %. T_{пл} = 120-1 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 0.86 (т, 3H, CH₃), 0.95 (т, 3H, CH₃), 1.57 (м, 2H, CH₂), 1.67 (м, 2H, CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 2.66 (с, 3H, 3-CH₃), 2.95 (т, 2H, CH₂), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 7.03 і 7.63 (д-д, 4H, C₆H₄). Знайдено, %: N 14,1; S 8,06. C₂₀H₂₄N₄O₃S. Вирахувано, %: N 14,0; S 7,99.

Приклад 22. 5,7-Дибутироніл-3-метил-6-(3¹-метоксифеніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин 3в був одержаний згідно з прикладом 17 з 3-метил-6-(3¹-метоксифеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]тіадіазину та масляного ангідриду. Вихід 67 %. T_{пл} = 91-2 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 0.87 (т, 3H, CH₃), 0.95 (т, 3H, CH₃), 1.58 (м, 2H, CH₂), 1.67 (м, 2H, CH₂), 2.60 (м, 2H, CH₂), 2.67 (с, 3H, 3-CH₃), 2.96 (т, 2H, CH₂), 3.80 (с, 3H, OCH₃), 7.03-7.42 (м, 4H, C₆H₄). Знайдено, %: N 13,9; S 7,87. C₂₀H₂₄N₄O₃S. Вирахувано, %: N 14,0; S 7,99.

Приклад 23. 5,7-Дибутироніл-3-метил-6-(3¹,4¹-диметоксифеніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин 3w був одержаний згідно з прикладом 17 з 3-метил-6-(3¹,4¹-диметоксифеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]тіадіазину та масляного ангідриду. Вихід 66 %. T_{пл} = 128-9 °C. Спектр

ЯМР ^1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 0.87 (т, 3H, CH_3), 0.95 (т, 3H, CH_3), 1.55 (м, 2H, CH_2), 1.68 (м, 2H, CH_2), 2.61 (м, 2H, CH_2), 2.66 (с, 3H, 3- CH_3), 2.95 (т, 2H, CH_2), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 3.81 (с, 3H, OCH_3), 7.03-7.26 (м, 3H, C_6H_3). Знайдено, %: N 13,1; S 7,51. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вираховано, %: N 13,0; S 7,43.

5 Приклад 24. 5,7-Дибутироніл-3-метил-6-(4¹-етоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-
b][1,3,4]тіадіазин 3x був одержаний згідно з прикладом 17 з 3-метил-6-(4¹-етоксифеніл)-7Н-
[1,2,4]триазоло[3,4- b]тіадіазину та масляного ангідриду. Вихід 71 %. $T_{\text{пл}} = 128-30^\circ\text{C}$. Спектр
ЯМР ^1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 0.87 (т, 3H, CH_3), 0.96 (т, 3H, CH_3), 1.36 (т, 3H, CH_3), 1.57 (м, 2H, CH_2),
1.68 (м, 2H, CH_2), 2.60 (м, 2H, CH_2), 2.66 (с, 3H, 3- CH_3), 2.95 (т, 2H, CH_2), 4.08 (кв, 2H, CH_2), 7.01 і
10 7.62 (д-д, 4H, C_6H_4). Знайдено, %: N 13,4; S 7,68. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вираховано, %: N 13,5; S 7,72.

Приклад 25. 5,7-Дибутироніл-3-метил-6-(4¹-хлорфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-
b][1,3,4]тіадіазин 3y був одержаний згідно з прикладом 17 з 3-метил-6-(4¹-хлорфеніл)-7Н-
[1,2,4]триазоло[3,4- b]тіадіазину та масляного ангідриду. Вихід 78 %. $T_{\text{пл}} = 129-30^\circ\text{C}$. Спектр
ЯМР ^1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 0.86 (т, 3H, CH_3), 0.95 (т, 3H, CH_3), 1.56 (м, 2H, CH_2), 1.67 (м, 2H,
15 CH_2), 2.60 (м, 2H, CH_2), 2.67 (с, 3H, 3- CH_3), 2.96 (т, 2H, CH_2), 7.55 і 7.71 (д-д, 4H, C_6H_4). Знайдено,
%: N 13,9; S 7,98. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вираховано, %: N 13,8; S 7,90.

Приклад 26. 5,7-Дибутироніл-3-метил-6-(4¹-бромфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-
b][1,3,4]тіадіазин 3z був одержаний згідно з прикладом 17 з 3-метил-6-(4¹-бромфеніл)-7Н-
[1,2,4]триазоло[3,4- b]тіадіазину та масляного ангідриду. Вихід 75 %. $T_{\text{пл}} = 125-6^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР
 ^1H , δ , м.ч. (DMSO- d_6): 0.86 (т, 3H, CH_3), 0.95 (т, 3H, CH_3), 1.56 (м, 2H, CH_2), 1.68 (м, 2H, CH_2), 2.60
20 (м, 2H, CH_2), 2.67 (с, 3H, 3- CH_3), 2.96 (т, 2H, CH_2), 7.63 і 7.71 (д-д, 4H, C_6H_4). Знайдено, %: N 12,3;
S 6,98. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вираховано, %: N 12,5; S 7,12.

Приклад 27. У тесті "гарячої пластини" на приладі Hot-plate metter (Ugo Basile, Італія)
25 тестування проводили 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 через 1 год. після введення тест-речовин. Розраховували процент зміни до
вихідного латентного періоду реакції в кожній групі.

Моделювання вісцерального болю проводили шляхом внутрішньоочеревинного введення
мишам 0,6 % розчину оцтової кислоти із розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла через 1 год. після
30 введення тваринам тест-речовин (дослідні групи, по 7 мишей у групі) або розчинника
(контрольна група, 10 мишей в групі). Підрахунок кількості "корчів" проводили з 5 по 15 хв після
введення оцтової кислоти. Вираховували процент інгібіції числа "корчів" у дослідних групах
відносно контролю.

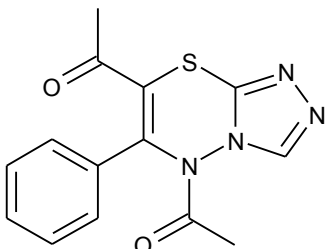
Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за методом Стьюдента.
35 Достовірними вважали зміни при $P < 0,05$.

Показано, що на моделях термічної та хімічної ноцицептивної стимуляції заявлені сполуки
проявляють більш високу активність, ніж кеторолак. Процент зміни до вихідного латентного
періоду реакції та проценти інгібіції числа "корчів" у дослідних групах відносно контролю
наведені в Таблиці.

40

Таблиця

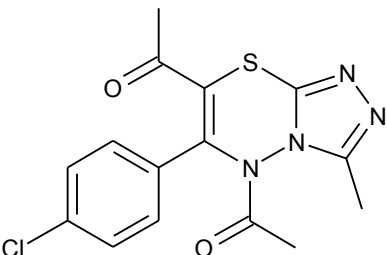
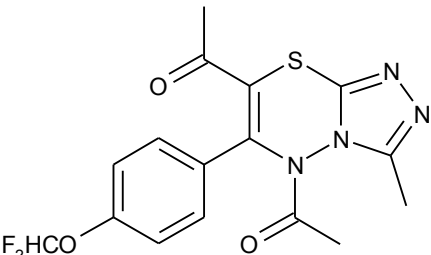
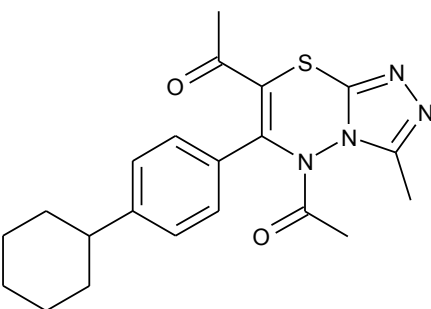
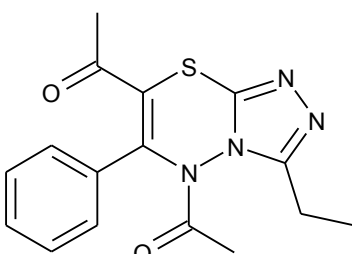
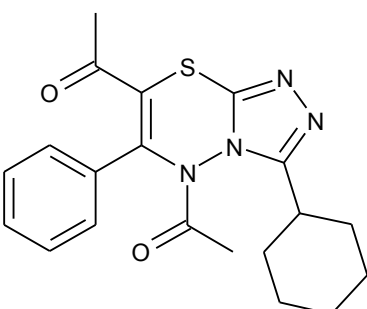
Анальгетична та протизапальна дія похідних
5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4- b][1,3,4]тіадіазину

№	Шифр сполуки	Сполука	Тести		
			Гаряча пластина	Оцтовокислі корчі	Карагеніновий набряк
3a	IFT_372		55.2	-	-28.5

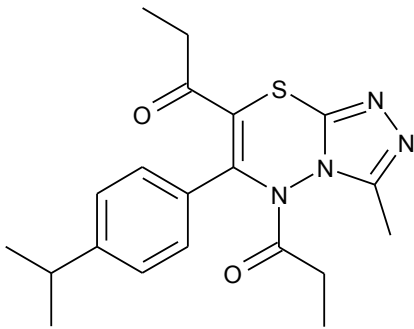
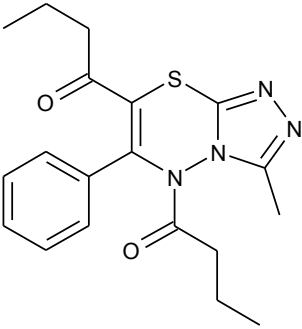
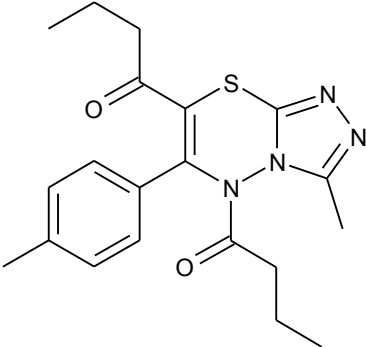
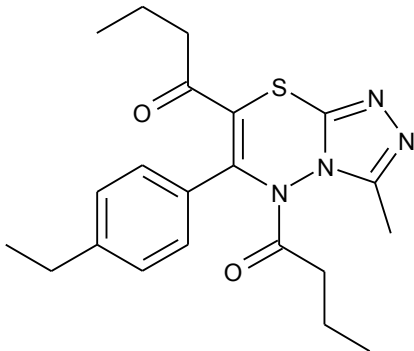
Продовження таблиці

3b	IFT_373		22.6	-	-32.6
3c	IFT_247		232.5*	-66.7*	-8.33
3d	IFT_371		79.2*	-	-16.4
3e	IFT_249		26.6	-72.4*	-19.6
3f	IFT_248		143.8*	-25.9*	-26.4*
3g	IFT_251		161.9*	-38.9*	-6.00

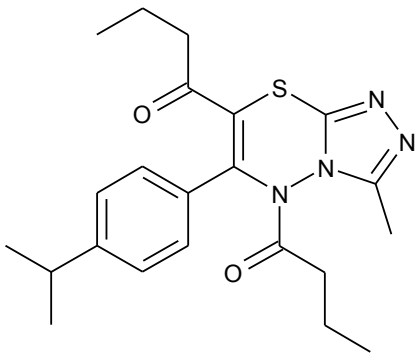
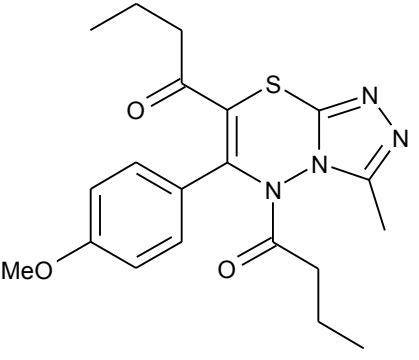
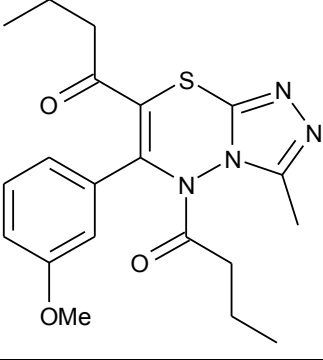
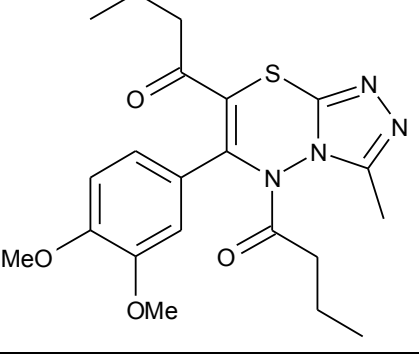
Продовження таблиці

3h	IFT_370		152.8*	-30.9	-29.8*
3i	IFT_253		67.1*	-58.0	0
3j	IFT_252		225.3*	-50.0*	-14.4
3k	IFT_375		59.0	-	-25.3
3l	IFT_376		87.2	-34.0*	-15.4

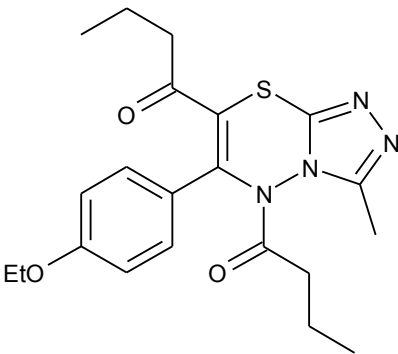
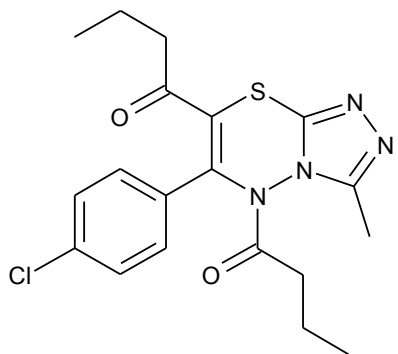
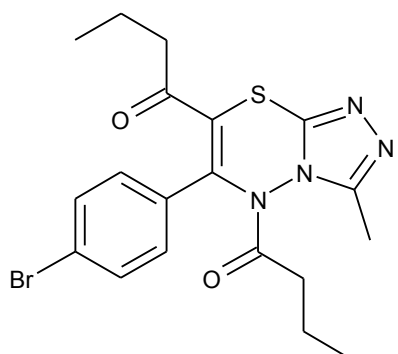
Продовження таблиці

3p	IFT_250		154.2*	-57.9	-3.97
3q	IFT_257		232.6*	-64.9*	-15.1
3r	IFT_260		80.9*	-53.5*	-18.7
3s	IFT_255		86.7*	-39.2	-17.8

Продовження таблиці

3t	IFT_180		226.0*	-54.2*	-1.7
3u	IFT_258		197.5*	-53.5*	-
3v	IFT_263		104.0*	-55.1	-21.5
3x	IFT_256		72.1	-63.9*	-14.0

Продовження таблиці

3x	IFT_262		133.9*	-62.3*	-28.9
3y	IFT_261		97.4*	-63.9*	-29.9
3z	IFT_259		36.4	-30.7	-4.67
		Кеторолак	112.7*	-68.0	-35.6*

Примітка: * - P<0,05.

Вивчення протизапальної дії запропонованих сполук на моделі карагенінового набряку показало, що більшість з них проявляють суттєву протизапальну дію, яка наближається до дії препарату-порівняння кеторолаку.

5 5,7-Діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазини проявляють анальгетичні властивості. На моделях термічної та хімічної ноцицептивної стимуляції 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазини проявляють більш високу активність, ніж кеторолак. Так, активність сполук IFT_180, IFT_247, IFT_252 та IFT_257 в тесті "гаряча пластина" складає, відповідно, 226,0 %, 232,5 %, 225,3 % та 232,6 % зміни латентного періоду реакції, в той час як у кеторолаку - 112,7 %. В тесті "оцтовокислі корчі" процент інгібіції числа "корчів" складає 72,4 % для сполуки IFT_249 та 68,0 % для кеторолаку.

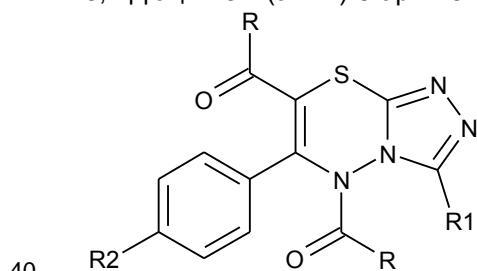
Джерела інформації:

- 15 1. Analgesic // Encyclopædia Britannica Online. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/22403/analgesic>.
2. Toradol (ketorolac tromethamine) product information. Roche Laboratories, Nutley, NJ. 2002.

3. Song, Ming-Xia; Zhang, Chun-Bo; Deng, Xian-Qing; Sun, Zhi-Gang; Quan, Zhe-Shan. Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 6-phenyl-7H [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines // Letters in Drug Design and Discovery. - 2011. - Vol. 8. - № 9. - P. 769-773.
4. Invidiata, Francesco Paolo; Furno, Giancarlo; Lampronti, Ilaria; Simoni, Daniele. 1,2,4-Triazoles. Improved Synthesis of 5-Substituted 4-Amino-3-mercato-(4H)-1,2,4-triazoles and a Facile Route to 3,6-Disubstituted 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles // Journal of Heterocyclic Chemistry. - 1997. - Vol. 34. - № 4. - P. 1255-1258.
5. Bhalerao, Uday T.; Muralikrishna, Chivukula; Rani, Bonala Radha. Laccase Enzyme Catalysed Efficient Synthesis of 3-Substituted-1,2,4-Triazolo(4,3-b)(4,1,2)Benzothiadiazine-8-Ones // Tetrahedron. - 1994. - Vol. 50. - № 13. - P. 4019-4024.
6. Marakos, Panagiotis; Papakonstantinou-Garoufalas, Spyroula; Tani, Ekaterini; Kourounakis, Panos N.; Athanasiou, George; Chytyroglou-Lada, Aikaterini. Synthesis and antifungal and antioxidant properties of some new 5-substituted-4-amino(or aryl)-3-mercato-4(H)-1,2,4-triazoles Arzneimittel-Forschung // Drug Research. - 2002. - Vol. 52. - № 7. - P. 572-577.
7. Ibrahim, Yehia A.; Al-Awadi, Nouria A.; John, Elizabeth Pyrolytic desulfurization ring contraction of condensed thiadiazines as a general route towards pyrazoloazines and pyrazoloazoles with a bridgehead (ring junction) nitrogen atom // Tetrahedron. - 2008. - Vol. 64. - № 45. - P. 10365-10374.
8. Song, Ming-Xia; Zhang, Chun-Bo; Deng, Xian-Qing; Sun, Zhi-Gang; Quan, Zhe-Shan. Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 6-phenyl-7H [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines // Letters in Drug Design and Discovery. - 2011. - Vol. 8. - № 9. - P. 769-773.
9. Heravi; Bakherad; Rahimzadeh; Bakavoli. Solid acid induced cyclo-condensation: A facile, one-pot synthesis of 7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines // Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements. - 2002. - Vol. 177. - № 10. - P. 2403-2407.
10. Westphal, G.; Henklein, P. Darstellung einiger Triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazine // Zeitschrift fuer Chemie (Stuttgart, Germany). - 1969. - Vol. 9. - № 3. - P. 111-112.
11. Wolf-Diethard Pfeiffer, Erich Dilk and Ehrenfried Bulka. Zur Reaktivität von 2-Hydrazino-1,3,4-thiadiazinen // Zeitschrift fuer Chemie (Stuttgart, Germany). - 1977. - Vol. 17. - P. 15.
12. Sasaki, Tadashi; Ito, Eikoh; Shimizu, Ikuo. Ring Transformation of 1,3,4-Oxadiazole to s-Triazole-Fused Heterocycles. New Synthetic Route for Thiazolo[2,3-c]-s-triazole and 7H-s-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine // Journal of Organic Chemistry. - 1982. - Vol. 47. - № 14. - P. 2757-2760.
13. Komlos E., Porsresr J., Knole J. Morfin-prostigmin synergismus // Az. Acta. Physiologica. Acad. Scient. Hungaricae. - 1950. - № 1. - P. 77-83.
14. Wood R.L. Animal models in analgesic testing // Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical perspectives. Kuhar M., Pasternak J. (Eds) Raven Press/New-York. - 1941. - Vol.42. - P. 74.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5,7-Діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини формули:



де R=CH₃, C₂H₅, H-C₃H₇; R₁=H, CH₃, C₂H₅, цикло-C₆H₁₁; R₂ = H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, цикло-C₆H₁₁, OCH₃, OC₂H₅, OCHF₂, Cl, Br, що проявляють анальгетичні властивості.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601