

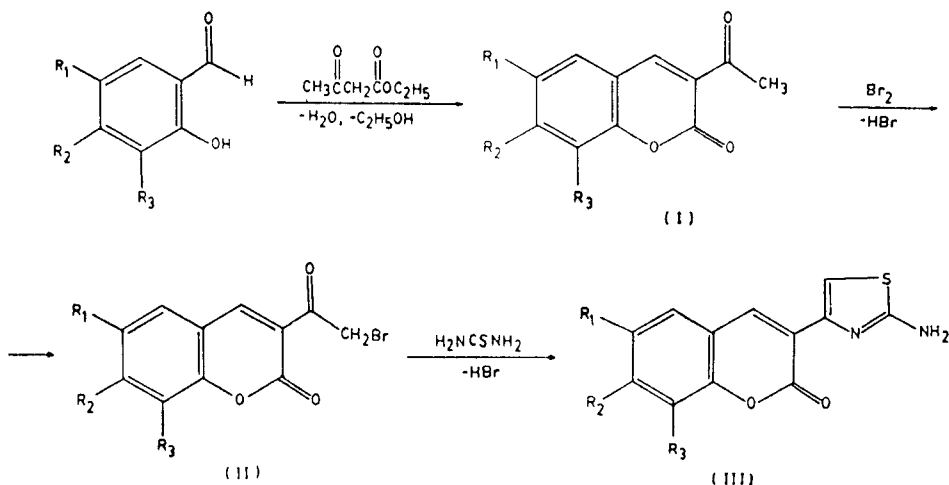
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-(2'-АМИНОТИАЗОЛИЛ-4')-КУМАРИНОВ

Харьковский государственный фармацевтический институт

В последнее время опубликован ряд работ по синтезу и биологической активности аминотиазолилкумаринов (4—7, 9, 11, 13), в которых для соединений этого класса была изучена только противомикробная активность (5—7).

Продолжая работу по поиску новых биологически активных веществ среди производных 3-гетерилкумарина, был синтезирован систематический ряд 3-(2'-аминотиазолил-4')кумаринов с заместителями различной электронной природы и проведено изучение их биологической активности.

Синтез 3-(2'-аминотиазолил-4')кумаринов осуществлен по следующей схеме:



Исходные 3-ацетилкумарины (I) получены конденсацией 2-гидроксибензальдегидов с ацетоуксусным эфиром. В результате замещения протона метильной группы на атом брома выделены высоко реакционноспособные 3-(ω -бромацетил)кумарины (II), легко вступающие в реакцию гетероциклизации с тиомочевинной с образованием 3-(2'-аминотиазолил-4')кумаринов (III).

Соединения (III) — желтые кристаллические вещества, растворимые в спиртах, ацетоне, ледяной уксусной кислоте. Индивидуальность соединений подтверждена ТСХ на пластине «Силуфол UV-254» (хлороформ—этанол 9 : 1) с проявлением в УФ-свете; их структура — данными элементного анализа, УФ-, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии (табл. 1, 2).

3-(2'-Аминотиазолил-4')кумарины (III)

Таблица 1

Соединения	R ₁	R ₂	R ₃	Брутто-формула, М.м.	Т.пл °С	R _f	№ вычисл. найд.
IIIa	H	H	H	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₂ S 244,27	225	0,59	11,47 11,49
IIIb	H	ОН	H	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₃ S 260,27	290—91	0,35	10,76 10,75
IIIc	H—C ₆ H ₁₃	ОН	H	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ S 344,43	230—31	0,46	8,13 8,13
IIIд	H—C ₆ H ₁₃	Одс	H	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ S 386,46	121—23	0,53	7,25 7,26
IIIe	5,6-бензо-		H	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂ S 294,33	253—55	0,57	9,52 9,54
IIIf	H	NEt ₂	H	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ S 315,39	140—41	0,71	13,32 13,33
IIIg	Br	H	H	C ₁₂ H ₇ BrN ₂ O ₂ 323,16	211—13	0,52	8,64 8,62
IIIh	Br	H	Br	C ₁₂ H ₆ Br ₂ N ₂ O ₂ S 402,06	281—82	0,44	6,97 6,96
IIIi	NO ₂	H	H	C ₁₂ H ₇ N ₃ O ₄ S 289,26	258—60	0,45	14,53 14,55

Все изучаемые соединения в УФ-спектрах имеют три-четыре полосы поглощения в области 200—400 нм, интенсивность и расположение которых характерны для кумариновых систем (10). Введение тиазольного цикла в 3-положение кумарина ведет к образованию единой сопряженной системы, что вызывает батохромное смещение длинноволновой полосы поглощения на 20—90 нм по сравнению со спектрами соответствующих 3-ацетилкумаринов.

В ИК-спектрах 3-(2'-аминотиазолил-4')кумаринов наблюдаются полосы поглощения лактонных карбонильных групп кумаринового ядра (1695—1744 см⁻¹), связей C=C (1530—1576, 1600—1612 см⁻¹), полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями связей C=N (1624—1676 см⁻¹) и C=S (1180—1272 см⁻¹) тиазольного цикла, а также симметричными и асимметричными колебаниями первичной аминогруппы (~ 3300 см⁻¹).

Масс-спектры характеризуются наличием интенсивного пика молекулярного иона и пиков фрагментарных ионов, полностью подтверждающих структуру синтезированных соединений (табл. 2).

Биологические исследования полученных веществ включали в себя изучение противовоспалительной и жаропонижающей активности и влияния на продолжительность гексеналового сна.

Антиэкссудативное действие изучали на модели острого воспаления (2), вызванного введением гистамина, жаропонижающее — на модели молочной горячки у крыс. Для некоторых соединений, кроме того, была изучена анальгетическая активность на мышах по методу уксусных корчей (1).

Результаты исследований показали, что для изучаемых соединений не характерно жаропонижающее действие, а также они не вызывают изменения продолжительности гексеналового сна, что свидетельствует об отсутствии их влияния на структуры центральной нервной системы и на активность микросомальных ферментов печени.

Среди предложенных соединений наибольший интерес представляют вещества IIIf, IIIh и IIIi, которые по силе противовоспалительного и анальгетического действия в эквивалентных дозах не уступают вольтарену и аналгину. Остальные соединения не проявляют или имеют низкую активность.

Одним из механизмов регуляции воспаления является стабилизация клеточных мембран, препятствующая развитию процесса экссудации и высвобожде-

Соединения	УФ-спектры			ИК-спектры		Масс-спектры	
	$\nu \cdot 10^{-3},$ см ⁻¹	$\lambda, \text{нм}$	$\epsilon \cdot 10^{-3},$ л · см ⁻¹ моль ⁻¹	Частота, см ⁻¹	Отнесение	m/e	Отнесение
I	2	3	4	5	6	7	8
IIIa	27,6	362	13,3	~3380	$\nu \text{N—H}$	244	M^+
	35,6	280	11,3	1702	$\nu \text{C=O}$	216	$[\text{M—CO}]^+$
	47,6	210	34,1	1644	$\nu \text{C=N}$		
				1604	$\nu \text{C=C}$		
				1536	$\nu \text{C=C}$		
			1180	$\nu \text{C—S}$			
IIIb	27,0	370	20,0	3100—	$\nu \text{O—H},$	260	M^+
	37,4	267	7,8	—3440	$\nu \text{N—H}$	244	$[\text{M—NH}_2]^+$
	43,2	231	15,0	1700	$\nu \text{C=O}$	232	$[\text{M—CO}]^+$
	47,8	209	36,2	1640	$\nu \text{C=N}$	227	$[\text{M—SN}]^+$
				1610	$\nu \text{C=C}$		
			1576	$\nu \text{C=C}$			
			1230	$\nu \text{C—S}$			
IIIc	26,6	375	18,9	3140—	$\nu \text{N—H},$	344	M^+
	37,2	268	6,8	—3400	$\nu \text{O—H}$	273	$[\text{M—C}_3\text{H}_{11}]^+$
	47,0	212	32,9	~2900	$\nu \text{C—H}$	245	$[\text{M—C}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}]^+$
				1700	$\nu \text{C=O}$		
				1624	$\nu \text{C=N}$		
			1612	$\nu \text{C=C}$			
			1572	$\nu \text{C=C}$			
			1252	$\nu \text{C—S}$			
III d	27,3	366	14,2	~3400	$\nu \text{N—H}$	386	M^+
	33,8	296	11,3	~2920	$\nu \text{C—H}$	331	$[\text{M—OCOCH}_3]^+$
	47,0	212	38,2	1760	$\nu \text{C=O}$	289	$[\text{M—OCOCH}_3,$ $—\text{NCNH}_2]^+$
				1728	$\nu \text{C=O}$		
				1624	$\nu \text{C=N}$	274	$[\text{M—OCOCH}_3,$ $—\text{CH}_3, —\text{NCNH}_2]^+$
			1530	$\nu \text{C=C}$			
			1200	$\nu \text{C—O}$			
IIIe	25,6	390	20,5	~3380	$\nu \text{N—H}$	294	M^+
	31,4	318	6,2	~3150	$\nu \text{C—H}$	278	$[\text{M—NH}_2]^+$
	44,6	224	59,8	1695	$\nu \text{C=O}$	266	$[\text{M—CO}]^+$
				1640	$\nu \text{C=N}$	252	$[\text{M—NCNH}_2]^+$
				1270	$\nu \text{C—S}$	195	$[\text{M—C}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}]^+$
III f	23,2	431	40,7	~3420	$\nu \text{N—H}$	315	M^+
	37,8	264	11,2	~2950	$\nu \text{C—H}$	300	$[\text{M—CH}_3]^+$
	47,4	210	28,8	1725	$\nu \text{C=O}$	271	$[\text{M—CO}_2]^+$
				1652	$\nu \text{C=N}$	216	$[\text{M—C}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{S}]^+$
				1610	$\nu \text{C=C}$		
			1570	$\nu \text{C=C}$			
			1272	$\nu \text{C—S}$			
III g	27,0	370	12,8	~3400	$\nu \text{N—H}$	324	$[\text{M} + 1]^+$
	35,0	285	12,0	1720	$\nu \text{C=O}$	322	$[\text{M} - 1]^+$
	45,4	220	36,0	1624	$\nu \text{C=N}$		
				1600	$\nu \text{C=C}$		
				1536	$\nu \text{C=C}$		
			1248	$\nu \text{C—S}$			
III h	26,4	378	13,1	~3400	$\nu \text{N—H}$	400	M^+
	34,6	289	12,6	1744	$\nu \text{C=O}$	402	$[\text{M} + 2]^+$
	45,2	221	37,4	1676	$\nu \text{C=N}$	404	$[\text{M} + 1]^+$
				1600	$\nu \text{C=C}$		
				1556	$\nu \text{C=C}$		
			1248	$\nu \text{C—S}$			
III i	27,0	310	9,5	~3400	$\nu \text{N—H}$	289	M^+
	37,0	270	25,5	3150	$\nu \text{C—H}$	259	$[\text{M—NO}]^+$
	46,0	217	14,8	1720	$\nu \text{C=O}$	243	$[\text{M—NO}_2]^+$
				1610	$\nu \text{C=C}$		
				1536	$\nu^{13}\text{NO}_2$		
			1346	$\nu^{15}\text{NO}_2$			
			1264	$\nu \text{C—S}$			

ния гистамина и других флогогенных агентов. В связи с этим возникла необходимость на доступной модели (12) изучить влияние синтезированных соединений на мембраны клеток. Результаты исследований подтвердили зависимость противовоспалительной и анальгетической активности от стабилизации мембран.

Таким образом, производные 3-(2'-аминотиазолил-4')кумаринов могут представлять интерес как возможные субстанции для создания протекторных, противовоспалительных и анальгезирующих средств

Экспериментальная часть

ЭСП получены на спектрофотометре «Specord UV-VIS M-40» в этаноле, ИК-спектры — на спектрофотометре «Specord M-80» в табл. КВг, масс-спектры — на спектрометре Varian MAT-311A.

3-Ацетилкумарины (I) синтезированы по методике (3).

3-(ω-Бромацетил)кумарины (II) получены по методу, приведенному С. F. Koelsch (8).

3-(2'-Аминотиазолил-4')кумарин (IIIa). К раствору тиомочевины (0,01 м) в этаноле (30 мл) добавляли 3-(ω-бромацетил)-кумарин (IIa) (0,01 м). Реакционную смесь нагревали 10—15 минут, охлаждали, приливали 30 мл воды и подщелачивали раствором аммиака. Осадок отфильтровывали, высушивали и кристаллизовали из этанола. Выход 78 %.

Соединения IIIb—IIIi получены аналогично.

Выводы

1. Синтезован ряд замещенных 3-(2'-аминотиазолил-4')кумаринов и изучены их спектральные характеристики.

2. Проведенные биологические исследования показали, что среди производных аминотиазолилкумаринов есть перспективные субстанции, проявляющие выраженную противовоспалительную, анальгетическую и мембраностабилизирующую активности.

Литература

1. Гацуря В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ.— М.: Медицина, 1974.— 141 с.
2. Тринус Ф. П., Клебанов Б. М., Молорт Н. А. Нестероидные противовоспалительные средства.— К.: Здоров'я, 1975.— 239 с.
3. Bischler A //Chem. Ber.— 1892.— Vol. 25.— P. 2860
4. Czerney P., Hartmann H //J. prakt. Chem.— 1983 — Bd 325, H. 4.— S. 551—560.
5. Ebeid M Y., Amin K M, Hussein M M //Egypt J Pharm Sci.— 1987 — Vol. 28, N 1—4 — P. 183—191.
6. El-Morsy S S, Fadda I I, El-Hossain M S // J Ind Chem Soc — 1988 — Vol. 65, N 10 — P. 699—701
7. Hishmat O H, Miky I I, Larrad I I //Arch Pharmacol Res — 1989 — Vol. 12, N 13.— P. 181—185.
8. Koelsch C F //J. Am. Chem. Soc.— 1950 — Vol. 72, N 7 — P. 2993—2995.
9. Pat. 204 094 Ger (East) 2-Aryl-4-[3-cumarinyl]- or 2,4-bis (3-cumarinyl)thiazoles / Hartmann H., Czerney P., Liebscher J. (DDR) (Cl. C07D417/04).
10. Pavlopoulos T G // Spektrochim. Acta.— 1986.— Vol. 42A, N 1.— P. 47—52.
11. Rajeśwar Rao V., Padmanabha Rao T V //Ind. J. Chem.— 1986.— Vol. 25B, N 4.— P. 413—415.
12. Schrek R // Amer. J. Cancer.— 1936.— Vol. 28, N 3 — P. 382—392.
13. Trkovnik M., Zickovic N., Kules M //Org. Prep. Proced Int — 1978 — Vol 10, N 5 — P 215—220

РЕФЕРАТ

И А Журавель, С Н Коваленко, В П Черных, А О Порожняк, Е К Рядных, В М Маркова
Синтез и биологическая активность 3-(2'-аминотиазолил-4')кумаринов
Харьковский государственный фармацевтический институт

Замещенные 3-ацетилкумарины (I) при обработке бромом в СНСl, образуют 3-(ω-бромацетил)кумарины (II), которые в реакции с тиомочевинной дают соответствующие 3-(2'-аминотиазолил-4')кумарины (III). Структуру соединений подтверждали данными элементного анализа, УФ-, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. Биологические испытания полученных веществ показали перспективность поиска в данном ряду соединений высокоэффективных противовоспалительных, анальгетических и мембраностабилизирующих средств.

SUMMARY

Substituted 3-acetylcoumarines (I) react with bromine in CHCl_3 to give 3-(ω -bromoacetyl)coumarines (II), which on reaction with thiourea gives the corresponding 3-(2'-aminothiazolyl-4')coumarines (III). The structural assignments of the products are based on elemental analyses and spectral (UV, IR, mass) data. Biological examination of the obtained substances showed perspectives for the search of highly effective anti-inflammatory, analgetic and membrane-stabilizing agents.