

УДК 615.211:615.276:547.735:547.853.3

СИНТЕЗ, МОДИФІКАЦІЯ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 4-ГІДРАЗИНО- ТА 4-ТІО-5-МЕТИЛТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

А.І.Федосов, С.М.Коваленко, С.В.Власов, О.М.Шаповал,
О.В.Борисов, Л.В.Яковлева, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: тіофен; піримідин; анагетичні засоби; протизапальні засоби

Здійснено синтез етилових естерів 4-гідразино та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти з використанням у якості ключового напівпродукту відповідного 4-хлоропохідного. З метою зниження токсичності одержані сполуки було модифіковано: гідразин шляхом сульфоарилування, а тіон шляхом алкілування. Досліджено анагетичну та протизапальну активність синтезованих сполук.

SYNTHESIS, MODIFICATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 4-HYDRAZINO AND 4-THIO 5-METHYLTHIENO[2,3-*d*]PYRIMIDINE-6-CARBOXYLIC ACID ETHYL ESTERS

A.I.Fedosov, S.N.Kovalenko, S.V.Vlasov, A.N.Shapoval, A.V.Borisov, L.V.Yakovleva, V.P.Chernykh
The synthesis of 4-hydrazino- and 4-thio- ethyl 5-methylthieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate derivatives has been performed using the corresponding 4-chloroderivative as the key intermediate. In order to obtain less toxic compounds they were modified: hydrazines by sulfoarylation and thiones by alkylation. The analgesic and anti-inflammatory activities of the compounds synthesized have been studied.

СИНТЕЗ, МОДИФІКАЦІЯ І БІОЛОГІЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-ГИДРАЗИНО И 4-ТИО 5-МЕТИЛТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

А.И.Федосов, С.Н.Коваленко, С.В.Власов, А.Н.Шаповал, А.В.Борисов, Л.В.Яковлева, В.П.Черных
Осуществлен синтез этиловых эфиров 4-гидразино- и 4-тио-5-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты с использованием в качестве ключевого полупродукта соответствующего 4-хлорпроизводного. С целью снижения токсичности полученных соединений они были модифицированы: гидразины путем сульфоарилрования, а тионы путем алкилирования. Исследована анальгетическая и противовоспалительная активность синтезированных соединений.

Одним з напрямків модифікації тієно[2,3-*d*]піримідинових систем є використання 4-хлортієно[2,3-*d*]піримідинів, які можуть бути одержані при обробці тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів хлоруючими агентами (PCl₅, POCl₃, SOCl₂ та ін.) [1- 8].

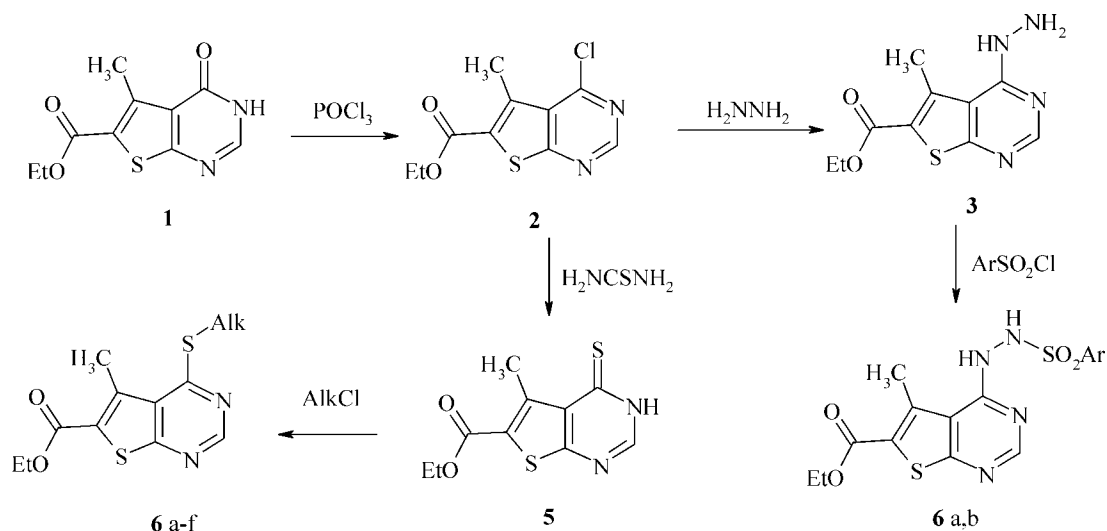
4-Хлортієно[2,3-*d*]піримідини широко використовуються для синтезу 4-амінопохідних. З літератури відомі дані щодо синтезу естерів 4-аміно-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот [1, 5, 7, 8], але естери 4-гідразино- та 4-тіо-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот невідомі, хоча для інших тієно[2,3-*d*]піримідинів сполуки з гідразинною групою у положенні 4 описані у літературі та навіть використовувалися у подальших гетероциклізаціях на їх основі [2,4]; також відомі 4-тієно[2,3-*d*]піримідини з іншими замісниками у положеннях 5 та 6 [4, 8, 9, 10].

З метою розширення рядів тієно[2,3-*d*]піримідинів та поєднання у рамках однієї молекули

естерної групи (у положенні 6) із гідразинною та тієноною (у положенні 4) ми зосередили свою увагу на розробці методів синтезу етилових естерів 5-метил-4-гідразинотієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти та 5-метил-4-тієно-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти.

У якості ключового напівпродукту для синтезу цільових сполук нами було обрано етиловий естер 5-метил-4-хлортієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **1**, який одержували за відомими методиками [1, 6] з етилового естеру 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти при обробці останнього хлорокисом фосфору.

Етилові естери 4-гідразино-5-метил-тієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **3** та 5-метил-4-тієно-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **5** одержували із сполуки **2** шляхом обробки трикратним надлишком гідразин-



Схема

гідрату або еквімолекулярною кількістю тіосечовини. Останній метод (нагрівання похідного **2** з тіосечовиною у середовищі ДМФА) дозволив в одну стадію одержати з високими виходами тіон **5** (схема).

Подальшу модифікацію гідразину **3** проводили шляхом сульфоарилування аренсульфоохлоридами (6a: Ar = *n*-MePh і 6b: Ar = *n*-ClPh). Відомо,

що подібна модифікація гідразидної групи приводить не тільки до зниження токсичності, а й до появи різних видів біологічної активності. Сполуки, які містять сульфогідразидний фрагмент, відомі як гіпоглікемічні та протизапальні [11-13] засоби.

Наявність у структурі **5** тіоімідного фрагменту є сприятливою для одержання на основі **5** S-алкільних похідних **6**. Сполуки **6** синтезували при

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані ІЧ-спектрів етилових естерів 5-метил-4-алкілтіотієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти 6a-6f

Сполука	Alk	Мол. формула М.м. Т пл. °С	Вихід, %	N, %		ІЧ-спектр
				розрах.	знайд.	
6a		C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂ 358,48 134-135	67	7,81 7,93	2926 1712 1529 1511 1494 1429 1409 1362	
6b*		C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂ 401,51 178-180	82	10,47 10,58	3295 2980 1714 1667 1602 1536 1511 1496	
6c		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂ 415,54 223-224	68	10,11 10,21	3270 2985 2927 1714 1656 1596 1536 1512	
6d		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂ 415,54 232-233	87	10,11 10,18	3071 2989 1709 1616 1532 1495 1454 1368	
6e		C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄ S ₂ 417,51 204-205	77	10,06 10,13	3290 2980 1715 1667 1602 1536 1511 1497	
6f		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₄ S ₂ 431,54 183-185	53	9,74 9,77	3276 3068 2932 1720 1655 1614 1586 1535	

* LC/MS: 402,4 [M⁺H]

Таблиця 2

Дані ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрів етилових естерів
5-метил-4-алкілтіо-тієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти ба-бф

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.		
	CH_3 (3H, с.)	CH (1H, с.)	$\text{COOCH}_2\text{CH}_3 + \text{Alk}$
6a*	2,92	8,89	1,29 (3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2,23 (3H, с., $\text{SCH}_2\text{ArCH}_3$); 4,31 (2H, кв., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 4,62 (2H, с., $\text{SCH}_2\text{ArCH}_3$); 7,10 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,36 (2H, д., 2'-H+6'-H)
6b**	3,01	8,86	1,29 (3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2,21 (3H, с., $\text{SCH}_2\text{CONHArCH}_3$); 4,33 (4H, м., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3 + \text{SCH}_2\text{CONHArCH}_3$); 7,07 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,32 (2H, д., 2'-H+6'-H); 10,27 (1H, уш.с., $\text{SCH}_2\text{CONHArCH}_3$)
6c	3,01	8,89	1,31 (3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2,12+2,21 (6H, с+с., $\text{SCH}_2\text{CONHAr}(\text{CH}_3)_2$); 4,32 (4H, м., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3 + \text{SCH}_2\text{CONHAr}(\text{CH}_3)_2$); 6,95 (2H, м., 3'-H+5'-H); 7,32 (1H, д., 6'-H); 9,63 (1H, уш.с., $\text{SCH}_2\text{CONHAr}(\text{CH}_3)_2$)
6d	2,99	8,93	1,31 (3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2,19 (6H, с., $\text{SCH}_2\text{CONHAr}(\text{CH}_3)_2$); 4,32 (4H, м., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3 + \text{SCH}_2\text{CONHAr}(\text{CH}_3)_2$); 6,67 (1H, с., 4'-H); 7,19 (2H, с., 2'-H+6'-H); 10,19 (1H, уш.с., $\text{SCH}_2\text{CONHAr}(\text{CH}_3)_2$)
6e	3,01	8,87	1,31 (3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 3,69 (3H, с., $\text{SCH}_2\text{CONHArOCH}_3$); 4,32 (4H, м., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3 + \text{SCH}_2\text{CONHArOCH}_3$); 6,87 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,49 (2H, д., 2'-H+6'-H); 10,21 (1H, уш.с., $\text{SCH}_2\text{CONHArOCH}_3$)
6f	2,95	8,81	1,28 (3H, т., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 3,71 (3H, с., $\text{SCH}_2\text{CONHCH}_2\text{ArOCH}_3$); 4,10 (2H, с., $\text{SCH}_2\text{CONHCH}_2\text{ArOCH}_3$); 4,22 (2H, д., $\text{SCH}_2\text{CONHCH}_2\text{ArOCH}_3$); 4,34 (2H, кв., $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 6,84 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,14 (2H, д., 2'-H+6'-H); 10,21 (1H, уш.т., $\text{SCH}_2\text{CONHCH}_2\text{ArOCH}_3$)

* ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d* 6): 14,0; 16,0; 20,6; 33,3; 61,6; 125,4; 128,2; 129,0; 129,1; 133,5; 136,7; 138,9; 153,6; 161,8; 165,7; 167,2;

** ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d* 6): 21,7; 22,5; 24,8; 25,1; 37,6; 43,0; 111,6; 122,3; 127,5; 128,8; 128,9; 129,0; 132,3; 134,3; 137,1; 138,2; 140,3; 147,0; 149,5.

алкілюванні алкалогенами в ДМФА у присутності триетиламіну. Даний метод є вагомою альтернативою використанню для синтезу етилових естерів 5-метил-4-алкілтіотієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти взаємодії між **2** та меркаптанами або похідними меркаптооцтової кислоти [4]. Дані для сполук **6** наведені в табл. 1 та 2.

У ПМР-спектрах синтезованих сполук **3-6** спостерігаються сигнали метильної групи у положенні 5 тієно[2,3-*d*]піримідинової системи 2,58-3,07 м.ч., а також сигнали протонів карбетокси-групи у положенні 6 (3H, т, CH_2CH_3) при 1,22-1,31 м.ч. та (2H, кв, CH_2CH_3) при 4,23-4,33 м.ч.; наявний сигнал протону у положенні 2 при 7,75-8,93 м.ч. Для сполуки **3** також спостерігаються уширені сигнали фрагменту NHNH_2 3,3 (2H, уш. с., NH_2) м.ч. та 7,6 м.ч. (1H, уш.м., NH), а для

сполуки **5** NH тіюімідного фрагменту — при 13,93 м.ч. Для сполук **4** у спектрі з'являються сигнали протонів аренсульфофрагменту в діапазоні 7,31-7,84 м.ч., а сигнали NH поширюються та зсуваються у слабке поле порівняно із **3** або знаходяться у деітеробмінні. У сполуках **6** зникає сигнал NH та з'являються сигнали протонів алкільних залишків при атомі сірки.

Вплив сполук під шифрами **5** та **6a** на периферичну ноцицептивну систему вивчали на моделі оцтово-кислих корчів у мишей [15]. Результати вивчення впливу сполук під шифрами **5** та **6a** на периферичну ноцицептивну систему, які проводили на моделі оцтово-кислих корчів у мишей, свідчить про їх виражену аналгетичну дію (табл. 3). Так, ЕД₅₀ (ізоєфективна доза) за аналгетичною дією речовини під шифром **5** дорівнює 0,75 мг/кг та віддзеркалює її перевагу над препаратом порівняння ортофеном (ЕД₅₀=5 мг/кг) в 6,7 рази (табл. 3). Ізоєфективна доза сполуки **6a** така: ЕД₅₀=0,9 мг/кг, її значення свідчить про перевагу над ортофеном (ЕД₅₀=5 мг/кг) в 5,7 рази (табл. 3). Аналіз отриманих результатів вказує на те, що активнішою з нових похідних за вираженістю аналгетичної дії є речовина **5**.

Зважаючи на хімічні структури похідних під шифрами **5** та **6a**, було необхідно також вивчити їх вплив у порівнянні зі стандартним нестероїдним протизапальним засобом з відомим механізмом дії ортофеном на перебіг ексудативного запального процесу. Для цього була обрана модель ексудативного карагенінового запалення стопи у щурів [16]. Цей вибір обґрунтовується тим, що на різних етапах розвитку ексудативного ка-

Таблиця 3

Вивчення впливу похідних **5** та **6a** на розвиток периферичної ноцицептивної реакції на моделі "оцтово-кислих" корчів у мишей

Сполука	Доза, мг/кг	Аналгетична активність, %	ЕД ₅₀ , мг/кг
5	1,0	67,54±4,80	0,75
	5,0	57,86±8,87	
	10,0	32,15±5,55	
6a	1,0	38,62±2,78	0,90
	5,0	62,58±3,54	
	10,0	49,03±3,13	
Ортофен	5,0	77,14±9,34	5,00

Таблиця 4

Вивчення впливу похідних 5 та 6а на ексудативну фазу запалення на моделі карагенінового набряку лапи у мишей

Сполука	Доза, мг/кг	Протизапальна активність, % середня за 5 год	ЕД, мг/кг
5	1,0	22,17±4,4	ЕД ₃₀ =1,30
	5,0	30,8±3,78	
	10,0	35,2±2,76	
6а	1,0	22,17±4,4	-
	10,0	20,11±4,79	
Ортофен	8,0	66,62±1,87	ЕД ₅₀ =8,00

рагенінового запалення, яке є системним, беруть участь різноманітні флоготропні агенти: серотонін, гістамін, кінінова система та простагландини [16], що дозволяє опосередковано припускати наявність протизапальної дії досліджуваних речовин.

У процесі вирішення цього завдання встановлено, що за протизапальною активністю речовини **5** і **6а** значно поступаються рефернс-препаратові ортофену (ЕД₅₀=8 мг/кг) (табл. 4) і скоріше за все мають відмінний від НПЗЗ механізм дії. Сполука під шифром **5** проявляє помірну на рівні ЕД₃₀ протизапальну дію, а для речовини під шифром **6а** характерний слабкий протизапальний ефект (табл. 4).

Відомо, що сучасні НПЗЗ виявляють виражені як анальгетичні, так і протизапальні властивості, пов'язані із впливом на медіатори болю та запалення (гістамін, серотонін, кінініни) та з пригніченням ЦОГ, наслідком якого є інгібування простагландинів. Спираючись на вищевикладене, можна зробити припущення, що сполуки під шифрами **5** і **6а** проявляють виражені анальгетичні властивості за рахунок інших, не пов'язаних з вищеназваними механізмів дії.

Згідно з методикою [17, 18] та з загальноприйнятою класифікацією [17, 19] визначено, що сполука під шифром **5** характеризується значенням ЛД₅₀=5860 (4840÷6880) мг/кг та належить до V класу практично нетоксичних речовин, а ЛД₅₀ речовини під шифром **6а** лежить за межами 5000 мг/кг, що також дозволяє віднести її до V класу практично нетоксичних речовин (табл. 5).

Експериментальна частина

Хімічна частина

Сполуки **1** та **2** були одержані за відомими методиками [2, 8, 14].

Етиловий естер 4-гідразино-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **3**

До суміші 3 г (0,011 Моль) **2** у 10 мл ізопропілового спирту додавали 1,75 мл гідразингідрату (0,035 Моль) та суміш кип'ятили протягом 30 хв до утворення значного осаду. Після охолодження

Таблиця 5

Характеристика гострої токсичності нових похідних 5 та 6а

Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Клас токсичності
5	5860 (4840÷6880)	V Практично нетоксичні
6а	>5000	V Практично нетоксичні

осад відфільтровували та промивали водним ізопропанолом (50%).

Вихід — 65%. Т пл. — 193-195°C.

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆): 1,27 (3H, т., COOCH₂CH₃); 2,81 (3H, с., CH₃); 3,3 (2H, уш. с., NH₂); 4,28 (2H, кв., COOCH₂CH₃); 7,6 (1H, уш.м., NH); 8,34 (1H, с., CH).

ІЧ (KBr): 3402, 3318, 3246, 2997, 1701, 1635, 1558, 1503, 1479, 1395 см⁻¹.

Знайдено, %: N — 22,52. C₁₀H₁₂N₄O₂S. Розраховано, %: N — 22,21. М. 252,30.

Загальна методика синтезу етилової естер 4-[2-(арилсульфоніл)гідразино]-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **6**

До суміші гідразину 3 0,12 г (0,48 ммоль) та триетиламіну 0,08 мл (0,55 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали 0,50 ммоль відповідного аренсульфохлориду. Суміш нагрівали протягом 5 год. Осад, який утворився, відфільтровували та кристалізували з ізопропанолу.

Етиловий естер 4-{2-[(4-метилфеніл)сульфоніл]гідразино}-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **6а**.

Вихід — 58%. Т пл. — 280-282°C.

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆): 1,22 (3H, т., CH₂CH₃); 2,31 (3H, с., ArCH₃); 2,58 (3H, с., CH₃); 4,23 (2H, кв., CH₂CH₃); 7,31 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,75 (3H, м., 2'-H+6'-H +CH); 9,23 (1H, уш.с., HetNHNHSO₂Ar); 11,81 (1H, уш.с., HetNHNHSO₂Ar).

ІЧ (KBr): 3240, 3054, 1709, 1616, 1447, 1378, 1324, 1297 см⁻¹.

Знайдено, %: N — 13,90. C₁₇H₁₈N₄O₄S₂. Розраховано, %: N — 13,78. М. 406,49.

Етиловий естер 4-{2-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]гідразино}-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **6а**.

Вихід — 71%. Т пл. — 234-236°C.

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆): 1,27 (3H, т., CH₂CH₃); 2,58 (3H, с., CH₃); 4,24 (2H, кв., CH₂CH₃); 7,62 (2H, д., 3'-H+5'-H); 7,84 (3H, м., 2'-H+6'-H +CH); 9-12 (2H, уш.с., HetNHNHSO₂Ar).

ІЧ (KBr): 3335, 3075, 1711, 1611, 1592, 1476, 1454, 1362, 1328 см⁻¹.

Знайдено, %: N — 13,14. C₁₆H₁₅ClN₄O₄S₂. Розраховано, %: N — 13,12. М. 426,90.

Етиловий естер 5-метил-4-тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **5**.

До суміші 2,56 г (0,01 Моль) **2** у 5 мл ДМФА додавали 0,92 г (0,012 Моль) тіосечовини та суміш нагрівали при 120-140°C протягом години. Осад,

який утворився, після охолодження відфільтрували та промивали ізопропанолом.

Вихід — 85%. Т пл. — 254-255°C.

¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆): 1,27 (3H, т., CH₂CH₃); 3,07 (3H, с., CH₃); 4,28 (2H, кв., CH₂CH₃); 8,22 (1H, с., NH); 13,93 (1H, уш.с., NH).

ІЧ (KBr): 2982, 2864, 1719, 1691, 1555, 1443, 1417, 1374 см⁻¹.

Знайдено, %: N — 10,95. C₁₀H₁₀N₂O₂S₂. [MН]⁺ 255,7 (LC/MS). Розраховано, %: N — 11,01. М. 271,32.

Загальна методика синтезу етилових естерів 5-метил-4-алкілтіотієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбоної кислоти 6.

До суміші 0,25 г (0,1 ммоль) тіопохідного **5** та триетиламіну 0,17 мл (0,12 ммоль) у 3 мл ДМФА додавали хлорпохідне 0,12 ммоль та суміш нагрівали протягом 8 год при 130°C. Після охолодження розчин, який утворився, виливали у воду. Осад відфільтрували та перекристалізували з ізопропанолу.

Фармакологічна частина

Вплив сполук на периферичну ноцицептивну систему. В експерименті використовували білих мишей обох статей масою 18-20 г по 8 тварин у групі. Корчі викликали внутрішньоочеревинним введенням 0,67% розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тіла тварини через 60 хв після внутрішньошлункового введення досліджуваних речовин. Як референт-препарат використовували широко відомий та найбільш ефективний засіб із групи нестероїдних протизапальних засобів диклофенак натрію з торговою назвою “Ортофен”, який проявляє виражені анальгетичні та протизапальні властивості. Згідно з Методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України [15] виучувані речовини вводили перорально: нові сполуки у дозах 1,0, 5,0 та 10,0 мг/кг з метою визначення ЕД₅₀ на цій моделі, препарат порівняння ортофен у дозі 5 мг/кг (ЕД₅₀ на цій моделі за даними Сигідіна Я.А та співавт.). Контрольна група мишей одержувала еквівалентну кількість розчинника. Підрахунок кількості “корчів” починали після введення оцтової кислоти та проводили протягом 20 хв. Після закінчення експерименту тварин наркотизували ефіром та виводили з досліду за допомогою дислокації шийних хребців.

Анальгетичну активність досліджуваних сполук оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин у порівнянні з контрольною і виражали у %, розрахунок проводили за такою формулою:

$$AA = (C_k - C_o / C_k) \cdot 100\%,$$

де: AA — анальгетична активність, %;

C_k — середня кількість корчів у тварин контрольної групи;

C_o — середня кількість корчів у тварин дослідної групи.

З метою інтегральної оцінки можливої анальгетичної дії розраховували ЕД₅₀ цих речовин та їх довірчі інтервали з використанням методу найменших квадратів [20, 21]. Результати експерименту наведені у табл. 3.

Антиексудативні властивості. Їх вивчали на моделі карагенінового набряку стопи у білих щурів масою 180-200 г [16]. Набряк викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну в одну із задніх кінцівок тварин дослідних та контрольних груп через 1 год після введення виучуваних сполук у дозах 1,0; 5,0 і 10,0 мг/кг та препарату порівняння вольтарену у дозі 8,0 мг/кг (ЕД₅₀ антиексудативної дії за даними Сигідіна Я.А., Шварца Г.Я. та співавт.). Контрольна група щурів одержувала еквівалентну кількість розчинника. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали в динаміці через 1; 2; 3; 4 і 5 год за допомогою механічного онкометра за А.С.Захаревським [22]. Антиексудативну активність речовин виражали у % і визначали за здатністю зменшувати набряки лап у дослідних тварин у порівнянні з контрольними. Розрахунок проводили за формулою:

$$A = (\Delta V_k - \Delta V_o / \Delta V_k) \cdot 100\%,$$

де: A — антиексудативна активність, %; ΔV_o і ΔV_k — різниця між набряклою та ненабряклою лапами в досліді і в контролі.

Результати дослідження наведені у табл. 4.

Гостру токсичність (ЛД₅₀) сполук **5** та **6a** вивчали з використанням експрес-методу за Т.В.Пастушенком та співавт. [17, 18] на білих мишах вагою 18-20 г при одноразовому внутрішньошлунковому (пероральному) введенні. Спостереження проводили протягом двох тижнів. Результати дослідження наведені у табл. 5.

Висновки

Здійснено синтез етилових естерів 4-гідразино та 4-тіо 5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбоної кислоти з використанням у якості ключового напівпродукту відповідного 4-хлоропохідного. З метою зниження токсичності одержані сполуки модифіковано: гідразин шляхом сульфоарилування, а тіон — шляхом алкілування. Досліджено анальгетичну та протизапальну активність синтезованих сполук. У результаті встановлено, що етиловий естер 5-метил-4-тіоксо-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбоної кислоти **5** виявляє значну анальгетичну активність, значно вищу за ортофен та скоріше за все має відмінний від НПЗЗ механізм дії.

Література

1. Baumgartner A., Pech R., Boehm R. // *Pharmazie*. — 1993. — Vol. 48, №3. — P. 192-194.
2. Ram V.J., Pandey H.K., Vlietinck A.J. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1981. — Vol. 18, №7. — P. 1277-1280.

3. Perrissin M., Favre M., Luu-Duc C. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1984. — Vol. 19, №5. — P. 420-424.
4. Robba M., Lecomte J.-M., Cugnon de Sevrécourt M. // *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sci., Serie C: Sci. Chim.* — 1968. — Vol. 266, №2. — P. 128-130.
5. Moneer A.A., Ismail M.M., Osman A.N. et al. // *Egyptian J. Pharm. Sci.* — 1994. — Vol. 34, №4-6. — P. 599-609.
6. Гринев А.Н., Каплина Н.В. // *ХГС.* — 1985. — №7. — С. 925-928.
7. Pech R., Eisenaecher T., Voehn R. // *Pharmazie.* — 1992. — Vol. 47, №1. — P. 20-21.
8. Шведов В.И., Рыжкова В.К., Гринев А.Н. // *ХГС.* — 1967. — №3. — P. 459-460.
9. Guetschow M. // *Sulfur Lett.* — 1993. — Vol. 16, №2. — P. 71-76.
10. Оганисян А.Ш., Оганисян Арт.Ш., Норавян А.С. // Тез. докл. междунар. конф. “Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов”, 14-17 окт. 2003 г. — М., 2003. — Т. 1. — С. 370-374.
11. Черных В.П., Банний И.П., Джан-Темирова Т.С. // *Хим.-фармац. журн.* — 1978. — Т. 12, №9. — С. 49-52.
12. Черных В.П., Банний И.П., Валяшко Н.Н. и др. // *Фармакол. и токсикол.* — 1979. — Т. 42, №3. — С. 285-287.
13. Черних В.П., Горячий В.Д., Шемчук Л.А. та ін. // *Вісник фармації.* — 1995. — №3-4. — С. 24-28.
14. Robba M., Lecomte J.M. // *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques.* — 1967. — Vol. 264, №2. — P. 207-209.
15. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні аналгетики: Метод. рекомендац. / М.А.Мохорт, Л.В.Яковлева, О.М.Шаповал. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2000. — 23 с.
16. Дроговоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А. та ін. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендац. / За ред. член.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-306.
17. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендац. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К., 2001. — С. 74-97.
18. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А., Пилипенко Ю.А. // *Гигиена и санитария.* — 1985. — №6. — С. 46-48.
19. Сидоров К.К. *Токсикология новых промышленных химических веществ.* — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-57.
20. Хаджай Я.И. // *Фармакол. и токсикол.* — 1968. — №1. — С. 118-123.
21. Лакин Г.Ф. *Биометрия.* — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
22. Захаревский А.С. *Влияние некоторых производных индола на нервную систему.* — Дисс. ... канд. мед. наук. — Мн, 1962. — С. 78-80.

Надійшла до редакції 13.05.2008 р.