

Є. М. Новодворський¹, З. С. Суворова², І. В. Комаров¹,
Д. О. Полторацька³, О. В. Москаленко³, А. М. Демченко³

Синтез і протисудомна активність похідних 6-алкіл(аралкіл)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-онів

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка

²Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

³Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

Ключові слова: синтез, протисудомна активність, похідні 6-алкіл(аралкіл)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-онів

Епілепсія є одним з найпоширеніших серйозних захворювань мозку, яким страждають понад 70 мільйонів людей у всьому світі. Захворюваність на епілепсію має бімодальний розподіл з найвищим ризиком у немовлят і старших вікових груп [1–2]. Протиепілептичні препарати (ПЕП) є основним підходом до лікування епілепсії та дозволяють уникнути нападів приблизно в двох третин пацієнтів. Із 1990-х років було представлено понад 15 ПЕП другого покоління, що розширює можливості індивідуального лікування для кожного пацієнта. Однак вони суттєво не змінили загальні результати протисудомної терапії [2]. Фармакотерапія, як правило, є достатньо ефективною, однак приблизно від 20 до 30 % пацієнтів зрештою виявляються резистентними до неї й стають потенційними кандидатами на хірургічне втручання. Тип епілепсії, вік, стать, супутні захворювання, лікарські взаємодії та вартість ліків є важливими факторами в фармакотерапії епілепсії. Терапевтичний потенціал деяких препаратів, збільшення ваги та проблеми, що пов'язані з менструальними циклом, є важливими обмеженнями для жінок. Вплив

ПЕП на опорно-рухову систему є критичним для всіх вікових груп, особливо для осіб похилого віку. Психіатричні проблеми, переважно депресія та тривога, можуть мати великий вплив на контроль за нападами та загальну якість життя [2–5]. Усе це вказує на необхідність пошуку нових ПЕП, що переважають аналоги за ефективністю та/або безпекою.

Останніми роками як антиепілептичні засоби значний інтерес викликають похідні триазину. Так, похідним 1,2-дигідро-1,2,4-триазин-3(6H)-онів притаманна виражена протисудомна активність без жодних ознак нейротоксичності або гепатотоксичності. Механізм дії сполук пов'язаний з модуляцією системи ГАМК [6]. Виявлено значну протисудомну дію похідних 2,4-діаміно-1,3,5-триазину, механізм антиконвульсантної активності реалізувався блокадою нейрональних натрієвих каналів [7]. Синтезовані 5,6-бісарил-1,2,4-триазин-3-тіолзаміщені похідні характеризувались значною протисудомною активністю на моделях максимального електрошоку та пентилентетразоліндукованих судом, яка була пов'язана з взаємодією з ГАМК_A-рецепторами та натрієвими каналами в центральній нервовій системі [8].

Мета дослідження – синтезувати, довести будову синтезованих сполук і вивчити протисудомну активність

похідних 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів та 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів порівняно з відомим протисудомним препаратом ламотриджином (стабілізує пресинаптичні мембрани нейронів та їхні потенціалзалежні натрієві канали, а також блокує вивільнення нейромедіаторів), який структурно близький до досліджуваних сполук, на етапі первинного фармакологічного скринінгу (рис. 1).

Матеріали та методи. Досліджувані сполуки – похідні 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-они **4 а-с** та 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-они **6 а-с** були синтезовані в Київському національному університеті імені Тараса Шевченка (рис. 2).

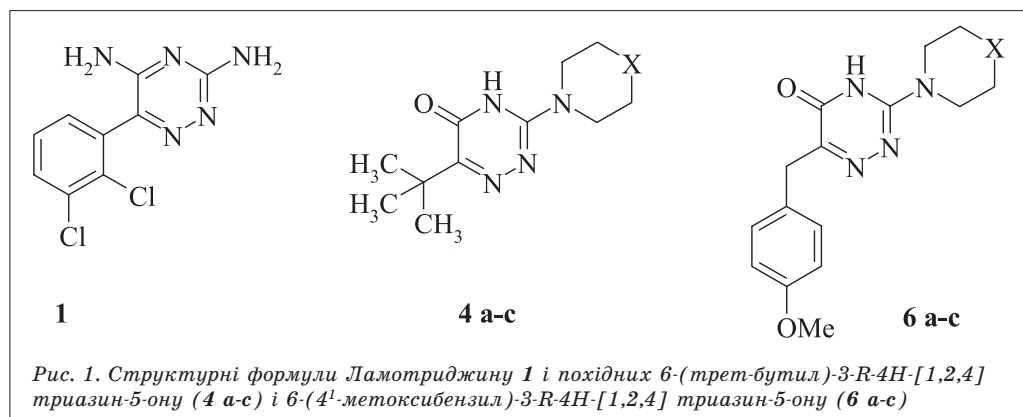
Сpektри ПМР були зареєстровані на спектрометрі Bruker DRX-400, робоча частота 400,13 МГц, внутрішній стандарт ТМС у розчині DMSO-d₆. Контроль за чистотою синтезованих сполук здійснювали за допомогою ТХС на пластинках Silufol UV-254 у системі хлороформ – метанол 9:1. Ліпофільність (LogP) синтезованих сполук була розрахована за допомогою програми ACD LogP [9].

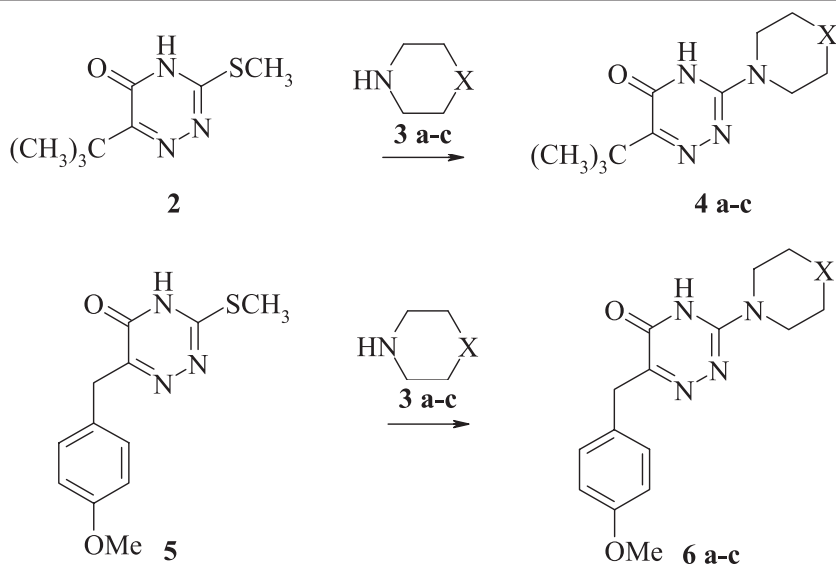
6-Трет-бутил-3-метилсульфаніл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он **2** був напрацьований за методом [10]. 6-(4¹-Метоксибензил)-3-метилсульфаніл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он **5** був одержаний за методом [11].

Синтез 6-трет-бутил-3-пірролідин-1-іл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону 4 а. Суміш 1,99 г (0,01 моль) 6-трет-бутил-3-метилсульфаніл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **2** та 0,78 г (0,011 моль) пірролідину **3 а** нагрівали на масляній бані протягом 2 год. Після охолодження тверду суміш, що утворилася, розтирали з 30 мл пропанолу-2. Відфільтровували та кристалізували з етанолу. Вихід – 1,13 г (51 %). $T_{пл.} = 263-264$ °С. Знайдено, %: N = 25,0 C₁₁H₁₈N₄O. Вирахувано, %: N = 25,2. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 1,27 (с, 9H, C(CH₃)₃), 1,89 (м, 4H, CH₂CH₂), 3,34 (м, 4H, CH₂NCH₂), 12,1 (с, 1H, NH). Log P = -0,71 ± 0,65.

Синтез 6-трет-бутил-3-піперидин-1-іл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону 4 б. Суміш 1,99 г (0,01 моль) 6-трет-бутил-3-метилсульфаніл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **2** та 0,94 г (0,011 моль) піперидину **3 б** нагрівали на масляній бані протягом 2 год. Після охолодження тверду суміш, що утворилася, розтирали з 30 мл пропанолу-2. Відфільтровували та кристалізували з етанолу. Вихід – 1,30 г (55 %). $T_{пл.} = 287-288$ °С. Знайдено, %: N = 23,6 C₁₂H₂₀N₄O. Вирахувано, %: N = 23,7. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 1,27 (с, 9H, C(CH₃)₃), 1,45–1,51 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 3,51 (м, 4H, CH₂NCH₂), 12,2 (с, 1H, NH). Log P = -0,14 ± 0,65.

Синтез 6-трет-бутил-3-морфолін-1-іл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону 4 с. Суміш





де в сполуках **3**, **4**, **6**: X = а) зв'язок, б) CH_2 , в) О.

Рис. 2. Схема синтезу похідних 6-(трет-бутил)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **4 а-с** і 6-(4¹-метоксибензил)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **6 а-с**

1,99 г (0,01 моль) 6-трет-бутил-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **2** та 0,96 г (0,011 моль) морфоліну **3 с** нагрівали на масляній бані протягом 2 год. Після охолодження тверду суміш, що утворилася, розтирали з 30 мл пропанолу-2. Відфільтровували та кристалізували з етанолу. Вихід – 1,82 г (59 %). $T_{\text{пл.}} = 268\text{--}269\text{ }^\circ\text{C}$. Знайдено, %: N = 23,3 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вираховано, %: N = 23,5. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 1,30 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,52 (м, 4H, CH_2NCH_2), 3,66 (м, 4H, CH_2OCH_2), 12,4 (с, 1H, NH). Log P = -1,69 ± 0,66.

Синтез 6-(4¹-метоксибеніл)-3-пірролідин-1-іл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону 6 а. Суміш 2,63 г (0,01 моль) 6-(4¹-метоксибензил)-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **5** та 0,78 г (0,011 моль) пірролідину **3 а** нагрівали на масляній бані протягом 2 год. Після охолодження тверду суміш, що утворилася, розтирали з 30 мл пропанолу-2. Відфільтровували та кристалізували з етанолу. Вихід – 1,52 г (53 %). $T_{\text{пл.}} = 253\text{--}254\text{ }^\circ\text{C}$. Знайдено, %: N = 19,5 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вираху-

вано, %: N = 19,6. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 1,86 (м, 4H, CH_2CH_2), 3,32 (м, 4H, CH_2NCH_2), 3,69 (с, 5H, $\text{CH}_2 + \text{OCH}_3$), 6,82 та 7,14 (д-д, 4H, C_6H_4), 12,1 (с, 1H, NH). Log P = -0,24 ± 0,66.

Синтез 6-(4¹-метоксибеніл)-3-піперидин-1-іл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону 6 б. Суміш 2,63 г (0,01 моль) 6-(4¹-метоксибензил)-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **5** та 0,94 г (0,011 моль) піперидину **3 б** нагрівали на масляній бані протягом 2 год. Після охолодження тверду суміш, що утворилася, розтирали з 30 мл пропанолу-2. Відфільтровували та кристалізували з етанолу. Вихід – 1,71 г (57 %). $T_{\text{пл.}} = 248\text{--}249\text{ }^\circ\text{C}$. Знайдено, %: N = 18,8 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$. Вираховано, %: N = 18,6. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 1,47–1,58 (м, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,49 (м, 4H, CH_2NCH_2), 3,70 (с, 5H, $\text{CH}_2 + \text{OCH}_3$), 6,82 та 7,15 (д-д, 4H, C_6H_4), 12,2 (с, 1H, NH). Log P = 0,32 ± 0,66.

Синтез 6-(4¹-метоксибеніл)-3-морфолін-1-іл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону 6 с. Суміш 2,63 г (0,01 моль) 6-(4¹-мето-

ксибензил)-3-метилсульфаніл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **5** та 0,96 г (0,011 моль) морфоліну **3** с нагрівали на масляній бані протягом 2 год. Після охолодження тверду суміш, що утворилася, розтирали з 30 мл пропанолу-2. Відфільтровували та кристалізували з етанолу. Вихід – 1,84 г (61 %). $T_{пл.} = 251\text{--}252\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено, %: N = 18,4 C₁₅H₁₈N₄O₂. Вираховано, %: N = 18,5. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 3,48 (м, 4Н, CH₂NCH₂), 3,62 (м, 4Н, CH₂OCH₂), 3,70 (с, 3Н, OCH₃), 3,72 (с, 2Н, CH₂), 6,83 та 7,15 (д-д, 4Н, C₆H₄), 12,4 (с, 1Н, NH). Log P = -1,22 ± 0,67.

Дослідження протисудомної активності проведено на білих нелінійних мишах-саміцях масою (20 ± 2) г, що отримані з віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ». Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні за вільного доступу до їжі та води *ad libitum*. Усі дослідження проводили відповідно до правил «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986 р.) [12].

Протисудомну активність нових похідних 3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів оцінювали на моделі коразолових судом, а також вивчали їхній вплив на поведінку тварин у тесті «Відкрите поле» та дротовому тесті [13–15].

У дослідженні як референтний препарат було використано ламотриджин (субстанція), фармакопейний стандарт у дозі 10 мг/кг. Досліджувані сполуки вводили внутрішньоочеревинно у вигляді водно-спиртової емульсії. Ламотриджин вводили в дозі ЕД₅₀, що складає 10 мг/кг, досліджувані сполуки – у дозах, що еквівалентні ЕД₅₀ ламотриджину. Тваринам контрольної групи вводили розчинник в об'ємі 0,2 мл.

Для оцінки протисудомної активності досліджуваних сполук лабораторні тварини були розділені на групи по 5 мишей у кожній. Дослідним тваринам внутрішньоочеревинно вводили досліджувані речовини, референтний препарат або розчинник. Через 30 хв після цього моделювали судомний стан шляхом підшкірної ін'єкції пентилентетразолу (коразолу) у дозі 100 мг/кг.

Інтенсивність розвитку судомного нападу оцінювали за 6-бальною шкалою М. С. Gerald [15], а саме:

- 0 – відсутність судомної активності;
- 1 – гіперкінезія;
- 2 – тремтіння, посмикування, стереотипні рухи;
- 3 – клонічні судоми передніх лап з підйомом на задні лапи;
- 4 – виражені тоніко-клонічні судоми, падіння тварини набік, наявність фази тонічної екстензії;
- 5 – повторні клоніко-тонічні судоми, втрата положення;
- 6 – повна тонічна екстензія, загибель тварини.

Дослідження поведінкової активності похідних 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **4 а-с** та 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **6 а-с** вивчали на мишах у тесті «Відкрите поле» порівняно з ламотриджином. Тварини були розділені на групи по 5 тварин у кожній. Дослідним тваринам вводили референтний препарат, досліджувані сполуки або розчинник як зазначено вище. Через 30 хв після введення реєстрували поведінку тварин протягом 3 хв, а саме і кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок, заглядувань у отвори, тривалість грумінгу та кількість фекальних болюсів.

М'язово-релаксуючу дію досліджуваних сполук оцінювали в дротовому тесті. Тварини були розділені на

групи по 5 мишей у кожній. Тваринам вводили досліджувані сполуки, референтний препарат або розчинник після визначення вихідної м'язової активності, для чого мишей підвішували на дрот і спостерігали протягом 60 с, реєстрували тривалість їхнього перебування на дроті. Через 30 хв після введення досліджуваних речовин у піддослідних тварин повторно визначали м'язово-релаксуючу активність, яку оцінювали за зміною латентного періоду перебування тварин на дроті порівняно з вихідним значенням.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали методом варіаційної статистики, визначали *t*-критерій Стьюдента. Достовірними вважали зміни в разі $P < 0,05$ [16].

Результати та їх обговорення. Отримані результати щодо вивчення протисудомної активності сполук та їхнього впливу на поведінку тварин наведено в таблицях 1 і 2.

На моделі коразолових судом у мишей (табл. 1) похідні 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів **4 а-с** виявили помірну протисудомну дію, в цілому поступаючись за активністю ламотриджину. Сполуки **4 а-с** переважають референтний препарат за впливом на гіперкінезію, але поступаються (крім **4 а**) щодо тремору та стереотипних рухів, а також клонічних судом (крім **4 б**).

Результати дослідження в тесті «Відкрите поле» похідних 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів **4 а-с** виявили їхню седативну дію, за якою вони не поступались або переважали референтний препарат ламотриджин (табл. 2). Уведення цих сполук призводило до достовірного зменшення горизонтальної активності, грумінгу, кількості фекальних болюсів. Водночас не виявлено достовірного впливу цих сполук на дослідниць-

ку поведінку та вертикальний компонент рухової активності. Слід зазначити, що за нашими спостереженнями тварини частіше перетинали площу відкритого поля «нахрест», що може вказувати на їхню меншу тривожність.

Як і препарат порівняння, сполуки **4 а-с** не чинили достовірного впливу на час зависання мишей на дроті, що свідчить про відсутність у них м'язово-релаксуючої активності.

Таким чином, вивчені похідні 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **4 а-с** характеризуються помірною протисудомною, седативною дією, а також відсутністю м'язово-релаксуючої.

Похідні 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **6 а-с**, що відрізняються від сполук попереднього ряду наявністю *пара*-метоксибензильної групи в базовій структурі, виявили протисудомну дію в коразоловому тесті (табл. 1). Вони характеризуються активністю при клонічних судамах, виражених клонічних судамах і повторних клонічних судамах (**6 а**) зокрема. Активність щодо гіперкінезії, тремору та стереотипних рухів, а також клонічних судом (слабкі-помірні напади) виявляє сполука **6 б**. Показано, що сполука **6 с** з уведеним у третє положення морфоліновим кільцем за особливостями протисудомної дії, зокрема впливом на окремі прояви судомних нападів, близька до ламотриджину [14, 15]. Сполуки також мають подібний до референтного препарату вплив на поведінку мишей у тесті «Відкрите поле», зокрема помірно зменшують певні показники рухової та дослідницької активності, що вказує на їхній седативний ефект. Як і ламотриджин, сполуки **6 а-с** не чинили достовірний вплив на показник м'язово-релаксуючої активності.

Протисудомна активність похідних 6-алкіл(аралкіл)-3-Р-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів у коразоловому тесті, n = 5

Сполука	Показник	Гіперкінезія		Тремор, стерео-типні рухи		Клонічні судоми		Виражені клоніко-тонічні судоми		Повторні клоніко-тонічні судоми	
		конт-роль	дослід	конт-роль	дослід	конт-роль	дослід	конт-роль	дослід	конт-роль	дослід
Ламотриджин	M	1,83	0,6	2,2	1	3,2	0	1,4	0	0,8	0
	± m	0,23	0,17	0,16	0,2	0,004	0	0,22	0	0,16	0
4 b	Відсоток		-67,2*		-54,5*		-100*		-100*		-100*
	M	0,83	0,40	1,60	1,20	2,40	0	2,400	0,8	-	-
	± m	0,08	0,042	0,17	0,084	0,013	0	0,43	0,35	-	-
4 a	Відсоток		-52*		-25*		-100		-66,7		-
	M	0,83	0,40	1,60	0,40	2,40	3	2,4	1,6	-	-
	± m	0,08	0,04	0,17	0,072	0,013	0	0,00017	0,00017	-	-
4 c	Відсоток		-52*		-75*		25		-33,3		-
	M	0,83	0,40	1,60	1,20	2,40	3	2,40	0	-	-
	± m	0,08	0,10	0,17	0,21	0,01	0	0,43	0	-	-
6 b	Відсоток		-52*		-25		25		-100		-
	M	1,83	0,40	2,20	1,00	3,20	1,20	1,40	1,20	0,80	0,20
	± m	0,23	0,11	0,16	0,14	0,004	0,32	0,22	0,089	0,16	0,09
6 c	Відсоток		-78,2*		-54,5*		-62,5*		-14,2		-75,0
	M	1,83	1,40	2,20	1,20	3,20	1,20	1,40	0,60	0,80	0
	± m	0,23	0,11	0,16	0,089	0,004	0,08	0,22	0,11	0,16	0
6 a	Відсоток		-23,6		-45,4*		-62,5*		-57,1*		-100,0
	M	1,83	1,40	2,20	2,40	3,20	1,00	1,40	0	0,80	0
	± m	0,23	0,22	0,16	0,22	0,004	0,14	0,22	0	0,16	0
	Відсоток		-23,6		9,1		-68,7*		-100,0*		-100,0

Примітка. Тут і в табл. 2: *P < 0,05 порівняно з контролем, n – кількість тварин у групі.

Показники поведінки тварин у тесті «Відкрите поле» та дрововому тесті за впливу похідних 6-алкіл(аралкіл)-3-Р-АН-[1,2,4]триазин-5-онів, n = 5

Сполука	Показник	Відкрите поле						Дрововий тест					
		кількість перетнутих квадратів		дослідницька активність (кількість зазірань)		вертикальна активність (кількість стійок)		тривалість грумінгу, с		кількість фекальних болюсів			
		конт-роль	дослід	конт-роль	дослід	конт-роль	дослід	конт-роль	дослід	конт-роль	дослід		
Ламотриджин	M	143,2	123	4,2	2	11,6	6,6	6,2	3,6	0,8	0	60	60
	± m	6,03	5,44	0,64	0,17	1,56	0,57	1,12	1,34	0,27	0	0	0
	Відсоток		-14,10		-52,38*		-43,1*		-41,93		-100		0
4 b	M	192,6	126,2	0,8	1,4	8,2	10	15,4	4,6	1	0,2	60	60
	± m	29,00	7,60	0,32	0,41	0,89	1,03	5,58	2,57	0,35	0,11	0	0
	Відсоток		-34,47*		75		21,95		-70,12*		-80*		0
4 a	M	192,6	139,6	0,8	1	8,2	10,4	15,4	23	1	0	51,4	55,8
	± m	29,00	12,14	0,32	0,25	0,89	0,99	5,58	8,82	0,35	0	4,80	2,34
	Відсоток		-27,5*		25		26,82		49,35*		-100		8,56
4 c	M	192,6	106,6	0,8	0,6	8,2	7,2	15,4	25,6	1	0,2	50	60
	± m	29,00	11,38	0,32	0,22	0,89	0,85	5,58	14,31	0,35	0,11	5,59	0
	Відсоток		-44,65*		-25		-12,19		66,23*		-80*		20
6 b	M	173,6	91,2	4,2	0,8	11,6	6,2	6,2	7	0,8	0,2	60	60
	± m	15,26	5,87	0,64	0,20	1,56	1,25	1,12	2,73	0,27	0,11	0	0
	Відсоток		-47,46*		-80,95*		-46,55*		12,90		-75		0
6 c	M	143,2	89,6	4,2	0,4	11,6	11,6	6,2	8,4	0,8	0,6	56,6	60
	± m	6,03	13,49	0,64	0,13	1,56	2,75	1,12	2,88	0,27	0,13	0,07	0
	Відсоток		-37,43*		-90,47*		0		35,48		-25		6,01
6 a	M	143,2	131,2	4,2	2,4	11,6	10,2	6,2	10,2	0,8	0,2	60	50,2
	± m	6,03	15,84	0,64	0,41	1,56	0,99	1,12361	5,7	0,27	0,11	0	0,21
	Відсоток		-8,37		-42,85*		-12,0		64,51*		-75		-16,33

Таким чином, досліджувані похідні 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **4 а-с** та 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **6 а-с** характеризуються протисудомною активністю на моделі коразолових судом у мишей. Протисудомна та поведінкова активність (у тесті «Відкрите поле») вивчених сполук залежить від модифікації замісників як у третьому, так і в шостому положеннях гетероциклічного 1,2,4-триазинового кільця. Відомо, що в багатьох ПЕП (барбітурати, похідні бензодіазепіну, карбоксаміду, жирних кислот) протисудомна дія пов'язана з модуляцією ГАМК-ергічної системи мозку. Відсутність м'язово-релаксуючого ефекту в дровтовому тесті та структурна близькість нових сполук до ламотриджину [6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін] вказує на ймовірну відсутність ГАМК-ергічного компонента їхньої специфічної активності. Більш виражену анксиолітичну активність на моделі коразолових судом виявили похідні 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4] триазин-5-ону. Найперспективнішою серед них є

сполука **6 б** (6-(4¹-метоксифеніл)-3-піперидин-1-іл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он, яка за активністю близька до ламотриджину та характеризується певною седативною дією.

Висновки

1. Розроблено методи синтезу та синтезовано нові похідні 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону та 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону.
2. Антikonвульсивна активність похідних 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4] триазин-5-ону та 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону на моделі пентилентетразолових (коразолових) судом залежить від модифікації замісників як в третьому, так і в шостому положеннях гетероциклічного 1,2,4-триазинового кільця.
3. Сполукою-лідером є 6-(4¹-метоксифеніл)-3-піперидин-1-іл-4*H*-[1,2,4] триазин-5-он, що пригнічує гіперкінезію (-78,2 %), тремор і стереотипні рухи (-54,5 %), клонічні судоми (62,5 %) та повторні клоніко-тонічні судоми (-75 %).

1. Epilepsy in adults. R. D. Thijs, R. Surges, T. J. O'Brien, J. W. Sander. *Lancet*. 2019. V. 393 (10172). P. 689–701.
2. Perucca P., Scheffer I. E., Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med. J. Aust.* 2018. V. 208 (5). P. 226–233.
3. Ali A. Global health: epilepsy. *Semin. Neurol.* 2018. V. 38 (2). P. 191–199.
4. Guerreiro C. A. Epilepsy: is there hope? *Indian J. Med. Res.* 2016. P. 144 (5). P. 657–660.
5. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition by L. Brunton, B. Knollmann, R. Hilal-Dandan. 1440 p.
6. Design, synthesis, and docking study of pyrimidine-triazine hybrids for GABA estimation in animal epilepsy models. M. Sahu, N. Siddiqui, M. J. Naim et al. *Arch. pharm (Weinheim)*. 2017. V. 350 (9).
7. Synthesis and *in vitro* evaluation of 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives as neuronal voltage-gated sodium channel blockers. X. Ma, T.-Y. Poon, P. T. H. Wong, W.-K. Chui. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. V. 19 (19). P. 5644–5647.
8. Irannejad H., Nadri H., Naderi N. Anticonvulsant activity of 1,2,4-triazine derivatives with pyridyl side chain: synthesis, biological, and computational study. *Med. Chem. Res.* 2015. V. 24. P. 2505–2513.
9. ACD/Structure elucidator, version 2018.1, Advanced chemistry development, Inc., Toronto, ON, Canada. www.acdlabs.com, 2019.
10. Photocatalytic mitigation of triazinone herbicide residues using titanium dioxide in slurry photoreactor. N. Vela, J. Fenoll, I. Garrido et al. *Catalysis Today*. 2015. V. 252. P. 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2014.12.011>.
11. Girard M. Semicarbazone et thiosemicarbazone de l'acide para-methoxyphenylpyruvique. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Académie des Sciences*. 1938. V. 206. P. 1303.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS No. 123). Strasbourg 18/03/1986. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b>.

13. *Calcaterra N. E., Barrow J. C.* Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium). *ACS Chem. Neurosci.* 2014. V. 5 (4). P. 253–260.
14. *Vogel G. H.* Drug discovery and evaluation. Pharmacological assays. Second completely revised, updated, and enlarged edition. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2002. 1026 p.
15. *Gerald M. C., Riffée W. H.* Acute and chronic effects of d- and i-amphetamine on seizure susceptibility in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1973. V. 21, № 3. P. 323–330.
16. *Лапач С. Н. Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистика в науке и бизнесе. Киев : Морион, 2002. 640 с.

Є. М. Новодворський, З. С. Суворова, І. В. Комаров, Д. О. Полторацька, О. В. Москаленко, А. М. Демченко

Синтез і протисудомна активність похідних 6-алкіл(аралкіл)-3-R-4H-[1,2,4] триазин-5-онів

Епілепсія є одним з найпоширеніших серйозних захворювань мозку, яким страждають понад 70 мільйонів людей у всьому світі. Захворюваність на епілепсію має бімодальний розподіл з найвищим ризиком у немовлят і старших вікових груп. Протиепілептичні препарати (ПЕП) є основним підходом до лікування епілепсії та дозволяють уникнути нападів приблизно в двох третин пацієнтів. Із 1990-х років було представлено понад 15 ПЕП другого покоління, що розширює можливості індивідуального лікування кожного пацієнта. Фармакотерапія, як правило, є достатньо ефективною, однак приблизно від 20 до 30 % пацієнтів зрештою виявляються резистентними до неї, що суттєво погіршує загальну якість життя та обґрунтовує пошук нових більш ефективних антиконвульсантів.

Мета дослідження – синтезувати, довести будову синтезованих сполук і вивчити протисудомну активність 6-(трет-бутил)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-ону і 6-(4¹-метоксибензил)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-ону порівняно з відомим антиконвульсантом ламотриджином на етапі первинного фармакологічного скринінгу.

Специфічну активність синтезованих сполук за їхнього внутрішньоочеревинного введення в дозах, які еквімолярні ЕД₅₀ ламотриджину (10 мг/кг), оцінювали на моделі судом, що були викликані пентилентетразолом (коразолом) у білих лабораторних мишей. Також досліджували вплив сполук на поведінку тварин у тесті «Відкрите поле» та дрововому тесті.

Встановлено, що нові похідні 6-(трет-бутил)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-ону і 6-(4¹-метоксибензил)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-ону характеризуються наявністю протисудомної активності, помірної седативної дії та відсутністю м'язово-релаксуючого ефекту. Такі особливості фармакологічної дії нових сполук, а також структурна подібність до ламотриджину дозволяють припустити відсутність ГАМК-ергічного компоненту в реалізації їхньої специфічної активності. Протисудомна активність сполук і вплив на поведінку мишей у тесті «Відкрите поле» залежить від модифікації замісників як в третьому, так і в шостому положеннях гетероциклічного 1,2,4-триазинового кільця.

На моделі судом, викликаних уведенням мишам коразолу, досліджувані сполуки виявляють антиконвульсивну активність, за якою деякі з них не поступаються препарату порівняння ламотриджину.

Ключові слова: ламотриджин, протисудомна активність, похідні 6-алкіл(аралкіл)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-онів

Е. М. Новодворский, З. С. Суворова, И. В. Комаров, Д. А. Полторацкая, А. В. Москаленко, А. М. Демченко

Синтез и противосудорожная активность производных 6-алкил(аралкил)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-онов

Эпилепсия является одним из самых распространенных серьезных заболеваний мозга, которым страдают более 70 миллионов человек во всем мире. Заболеваемость эпилепсией имеет бимодальное распределение с высоким риском у младенцев и людей старшего возраста. Противозэпилептические препараты (ПЭП) являются основным подходом к лечению эпилепсии и позволяют избежать приступов примерно у двух третей пациентов. С 1990-х годов было представлено более 15 ПЭП второго поколения, что расширяет возможности индивидуального лечения каждого пациента. Фармакотерапия, как правило, достаточно эффективна, однако примерно от 20 до 30 % пациентов в конечном итоге оказываются резистентными к ней, что существенно ухудшает общее качество жизни и обосновывает поиск новых, более эффективных антиконвульсантов.

Цель исследования – синтезировать, доказать строение синтезированных соединений и изучить противосудорожную активность производных 6-(трет-бутил)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-она и 6-(4¹-метоксибензил)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-она по сравнению с известным противосудорожным препаратом ламотриджином на этапе первичного фармакологического скрининга.

Специфическую активность синтезированных соединений при их внутрибрюшинном введении в дозах, эквивалентных ЕД₅₀ ламотриджина (10 мг/кг), оценивали на модели пентилентетразоловых (коразоловых) судорог у белых лабораторных мышей. Также изучали влияние соединений на поведение животных в тесте «Открытое поле» и проволочном тесте.

Установлено, что новые производные 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-она и 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-она характеризуются наличием противосудорожной активности, умеренным седативным действием и отсутствием мышечно-релаксирующего эффекта. Такие особенности фармакологического действия новых соединений, а также структурное сходство с ламотриджином позволяют предположить отсутствие ГАМК-эргического компонента в реализации их специфической активности. Противосудорожная активность соединений и влияние на поведение животных в тесте «Открытое поле» зависит от модификации заместителей как в третьем, так и в шестом положениях гетероциклического 1,2,4-триазинового кольца.

На модели судорог, вызванных введением мышам коразола, исследуемые соединения проявляют антиконвульсантную активность, по которой некоторые из них не уступают препарату сравнения ламотриджину.

Ключевые слова: ламотриджин, противосудорожная активность, производные 6-алкил(аралкил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онов

Y. M. Novodvroskyi, Z. S. Suvorova, I. V. Komarov, D. O. Poltoratska, O. B. Moskalenko, A. M. Demchenko

Synthesis and anticonvulsant activity of 6-alkil(aralkil)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]triazin-5-ons

Epilepsy is one of the most widespread serious brain diseases. Over 70 millions of people around the worlds suffer from it. Epilepsy has bimodal distribution with highest risk in babies and older age groups. Use of antiepileptic drugs (AEDs) is the primary approach in epilepsy treatment and helps to prevent seizures in two thirds of patients. Since 1990s, over 15 second generation AEDs have been presented, which expands possibilities of individual treatment for each patient. Pharmacotherapy as a rule, is sufficient, however, approximately 20–30 % of patients turn out to be resistant to it, which significantly worsens their general quality of life and substantiates search for new, more effective drugs.

The aim of the research is to synthesize, prove structure of synthesized compounds and study anticonvulsant activity of 6-(tret-butyl)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]triazin-5-ons and 6-(4¹-methoxibenzil)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]triazin-5-ons in comparison to known anticonvulsant drug (lamotrigine) on the stage of primary pharmacological screening.

Anticonvulsant, muscle relaxation and sedative activities have been estimated respectively on model of «pentylenetetrazole convulsions», «wire» test and «open field» test in mice after administration of new compounds at doses equimolar to ED₅₀ of lamotrigine (10 mg/kg).

It was established, that 6-(tret-butyl)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]triazin-5-ons and 6-(4¹-methoxibenzil)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]triazin-5-ons derivatives are characterized by anticonvulsant activity, moderate sedative action and absence of muscle relaxation effect. Such peculiarities of pharmacological action of new compounds and structural similarity to lamotrigine suggest the absence of GABA-ergic component in their specific activity. Anticonvulsant and behavioral activities of compounds depend on modification of substitutes in both third and sixth position of heterocyclic 1,2,4-triazine ring.

Regarding anticonvulsant activity, studied compounds show reliable effects, according to which some of them are not inferior to reference drug, lamotrigine.

Key words: lamotrigine, anticonvulsant activity, derivatives of 6-alkil(aralkil)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]triazin-5-ons

Надійшла: 2 серпня 2022 р.

Прийнята до друку: 26 жовтня 2022 р.

Контактна особа: Суворова З. С., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03157. Тел.: + 38 0 44 456 42 56.