

سنتز ترکیبات جدید مشتق ۳، ۴-دی آریل-۴-تiazولين-۲-تیون با اثر بالقوه مهار کننده COX-2

سعید امامی (Ph.D.)⁺

چکیده

سابقه و هدف: داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) که مهارکننده آنزیم سیکلواکسیژناز می باشند، از جمله داروهایی هستند که به طور گسترده ای برای درمان درد، التهاب و به ویژه آرتریت به کار می روند. این داروها سبب بروز عوارض گوارشی ناشی از مهار آنزیم سیکلواکسیژناز-۱ (COX-1) می شوند، درحالی که مهار آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) مسئول ایجاد اثرات درمانی است. براین اساس کشف داروهایی که به طور اختصاصی آنزیم COX-2 را مهار کنند از جمله استراتژی های مهم در دستیابی به داروهای ضدالتهاب جدید است. براین اساس دراین پژوهش سنتز ترکیبات جدید مشتق ۳، ۴-دی آریل-۴-تiazولين-۲-تیون با اثر بالقوه مهار کننده COX-2 به عنوان داروهای ضدالتهاب جدید بررسی می شود.

مواد و روش ها: از واکنش تیو آنیزول با استیک اسید و در حضور تری فلورواستیک انیدرید، متیل تیو استوفنون به دست آمد که به وسیله متاکلروپرنزوئیک اسید (MCPBA) به طور کامل به مشتق متیل سولفونیل اکسید گردید. این ترکیب در حضور برم به مشتق فن اسیل برمید تبدیل گردید. از طرف دیگر، مشتقات آنیلین در واکنش با کربن دی سولفید، تولید آریل دی تیوکاربامات مربوطه را نمود. از واکنش آریل دی تیوکاربامات و متیل سولفونیل فن اسیل برمید در استون، الکل حلقوی حاصل می شود که در مرحله بعد در اثر آب گیری با اسید سولفوریک غلیظ ترکیبات نهایی ۳، ۴-دی آریل-۴-تiazولين-۲-تیون را به وجود می آورد.

یافته ها: با روش سنتز پیشنهادی، ترکیبات ۳، ۴-دی آریل-۴-تiazولين-۲-تیون به دست آمد و ساختار ترکیبات شیمیایی سنتز شده به نحو مقتضی توسط طیف های IR، ¹H-NMR، ¹³C-NMR و Mass تعیین و تائید گردید.

استنتاج: ترکیبات جدید طراحی شده به عنوان داروهای بالقوه مهار کننده COX-2، برای اولین بار با روشی سهل الوصول و با راندمان مناسب تهیه گردیدند و ساختار شیمیایی آنها با روش های مختلف اسپکتروسکوپی تائید گردید.

واژه های کلیدی: سنتز، داروهای ضد التهاب، مهار کننده COX-2، ۴-تiazولين-۲-تیون

مقدمه

مهار کننده های اختصاصی آنزیم سیکلواکسیژناز-۲
COX-2) زمینه را برای درمان بیماری های التهابی مانند
آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت فراهم کرده اند (۱، ۲).
در بین داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)،

این تحقیق طی شماره ۵۳-۸۳ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص شیمی دارویی، عضو هیأت علمی (استادیار) و عضو مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

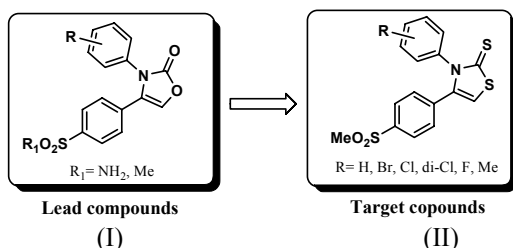
⁺ مؤلف مسئول: ساری- کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، دانشکده داروسازی

تاریخ تصویب: ۸۵/۸/۷

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۳/۲۱

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۲/۲۷

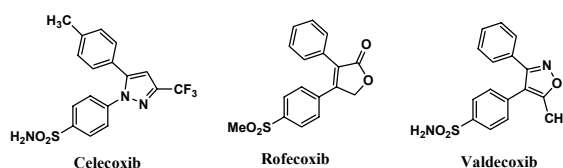
دی آرل هتروسیکل‌هایی مانند rofecoxib، celecoxib و valdecoxib از جمله داروهایی هستند که به طور اختصاصی آنزیم COX-2 را مهار می‌کنند. خطر خونریزی گوارشی ناشی از این داروها بسیار کم‌تر از داروهای غیر اختصاصی مانند ناپروکسن، ایبوپروفن، ایندومتاسین و دیکلوفناک می‌باشد (۱-۳). گذشته از این، از آنجائی که آنزیم COX-2 در چندین نوع سرطان در انسان دخیل است، کاربرد بالقوه مهارکننده‌های اختصاصی آنزیم COX-2 در جلوگیری و درمان سرطان مورد توجه و بررسی قرار گرفته است (۲). بنابراین جستجو برای دستیابی به ضروریات ساختمانی مهارکننده‌های COX برای اتصال اختصاصی به ایزوفرم COX-2 در مقابل COX-1 بسیار مورد توجه بوده است. مطالعات رابطه ساختمان-فعالیت دی آرل هتروسیکل‌ها نشان داده است که حضور یک گروه SO_2NH_2 یا SO_2Me در موقعیت پارای یکی از حلقه‌های آرل اغلب فعالیت اپتیم را برای فعالیت و ویژگی درمقابل COX-2 فراهم می‌کند (۴). در مقابل، حلقه مرکزی دی آرل هتروسیکل‌ها می‌تواند بسیار متفاوت باشد. این حلقه در celecoxib یک حلقه پنج عضوی پیرازول، در rofecoxib فورانون، و در valdecoxib یک حلقه اکسازول است (۴).



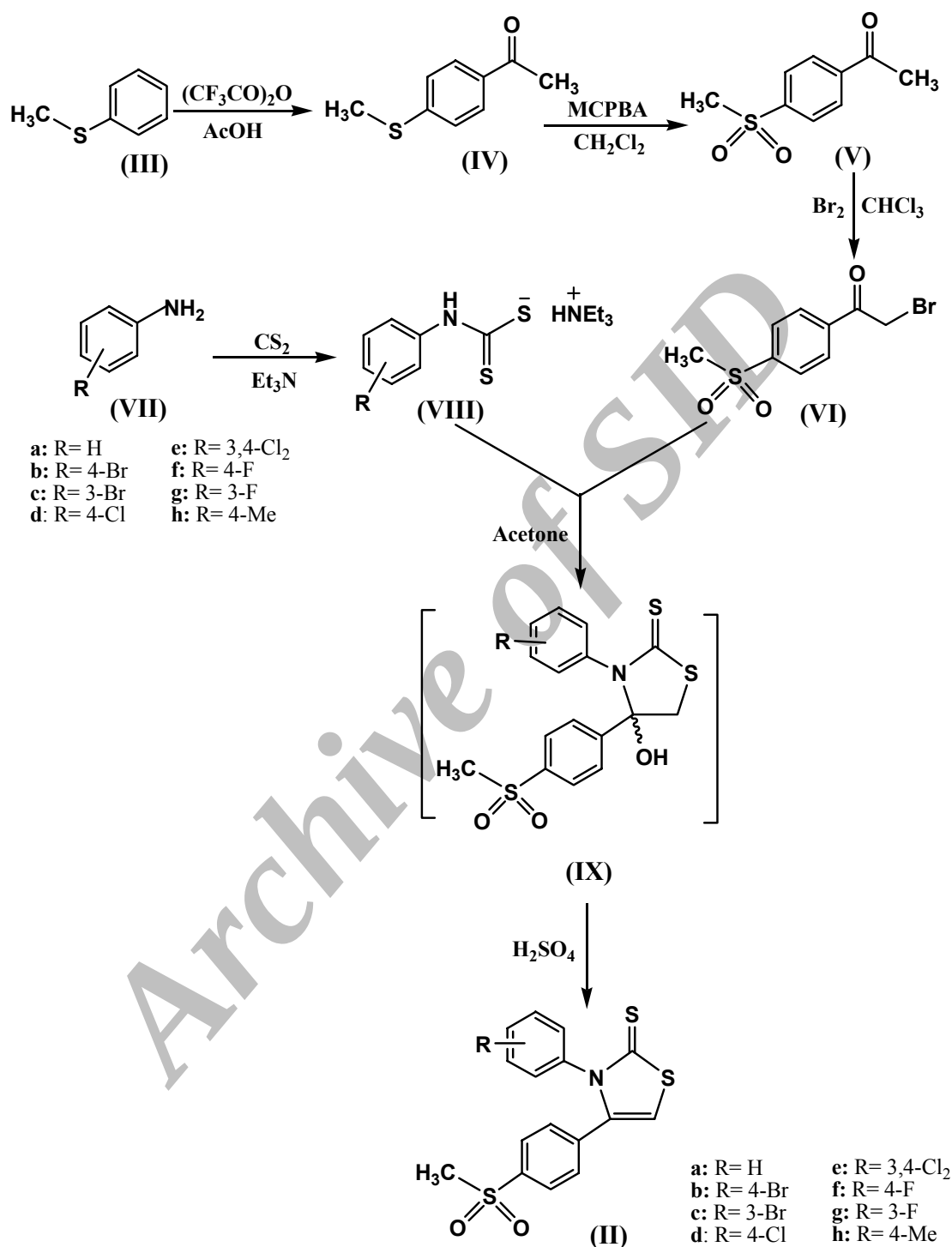
مواد و روش‌ها

نقطه ذوب مواد به وسیله دستگاه Kofler hot stage اندازه‌گیری شد. طیف مادون قرمز (IR) با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 و طیف رزونانس مغناطیسی هیدروژن ($^1\text{H-NMR}$) با بهره‌گیری از دستگاه اسپکترومتر Bruker FT-80 و طیف رزونانس مغناطیسی کربن ^{13}C با استفاده از دستگاه اسپکترومتر Bruker FT-500 تهیه گردید و جابجایی شیمیایی (δ) بر حسب ppm و در مقایسه با شاهد داخلی تترا متیل سیلان (TMS) می‌باشد. تمامی واکنش‌ها و ترکیبات به دست آمده، به وسیله کروماتوگرافی روی لایه نازک (TLC) کنترل شدند. روش TLC با استفاده از ورقه‌های نازک آلومینیومی دارای لایه نازک سیلیکاژل، صورت پذیرفت و پس از قرار گرفتن در حلال مناسب و پیشرفت حلال و جدا شدن لکه‌ها روی سیلیکاژل، لکه‌ها به وسیله لامپ ماوراء بنفش (UV) قابل رؤیت گردید. تغلیظ محلول‌ها پس از انجام واکنش و استخراج، به وسیله دستگاه تقطیر در خلأ صورت گرفت. به منظور خشک کردن محلول‌های آلی از سولفات سدیم بدون آب استفاده گردید. نمای کلی سنتز مشتقات جدید ۳، ۴- دی آرل - ۴- تiazولين - ۲- تیون (II) در شکل شماره ۱ نشان داده شده است.

دی آرل هتروسیکل‌هایی مانند rofecoxib، celecoxib و valdecoxib از جمله داروهایی هستند که به طور اختصاصی آنزیم COX-2 را مهار می‌کنند. خطر خونریزی گوارشی ناشی از این داروها بسیار کم‌تر از داروهای غیر اختصاصی مانند ناپروکسن، ایبوپروفن، ایندومتاسین و دیکلوفناک می‌باشد (۱-۳). گذشته از این، از آنجائی که آنزیم COX-2 در چندین نوع سرطان در انسان دخیل است، کاربرد بالقوه مهارکننده‌های اختصاصی آنزیم COX-2 در جلوگیری و درمان سرطان مورد توجه و بررسی قرار گرفته است (۲). بنابراین جستجو برای دستیابی به ضروریات ساختمانی مهارکننده‌های COX برای اتصال اختصاصی به ایزوفرم COX-2 در مقابل COX-1 بسیار مورد توجه بوده است. مطالعات رابطه ساختمان-فعالیت دی آرل هتروسیکل‌ها نشان داده است که حضور یک گروه SO_2NH_2 یا SO_2Me در موقعیت پارای یکی از حلقه‌های آرل اغلب فعالیت اپتیم را برای فعالیت و ویژگی درمقابل COX-2 فراهم می‌کند (۴). در مقابل، حلقه مرکزی دی آرل هتروسیکل‌ها می‌تواند بسیار متفاوت باشد. این حلقه در celecoxib یک حلقه پنج عضوی پیرازول، در rofecoxib فورانون، و در valdecoxib یک حلقه اکسازول است (۴).



اخیرا ۳، ۴- دی آرل اکسازولون‌ها (I) هم به عنوان خانواده جدیدی از مهارکننده‌های قوی و اختصاصی COX-2 ارائه گردیده‌اند (۵، ۶). بر این اساس در این پژوهش مشتقات پارا- متیل سولفونیل - ۳، ۴- دی آرل - ۴- تiazولين - ۲- تیون‌ها (II) به عنوان سری جدیدی از



شکل شماره ۱: نمای کلی سنتز مشتقات جدید ۴،۳-دی آریل-۴-تiazولین-۲-تیون (II)

روش تهیه ۴- متیل تیو استوفنون (IV)

به مخلوطی از تیو آنیزول (III) (۳/۱ میلی لیتر، ۲۶ میلی مول) و تری فلورو استیک انیدرید (۱۰/۰ گرم، ۴۸ میلی مول) تحت گاز نیتروژن و در دمای ۵-۰ درجه سانتیگراد، همراه با هم زدن، قطره قطره اسید استیک گلاسیال (۲/۳ میلی لیتر، ۳۸ میلی مول) اضافه شد. بعد از گذشت یک ساعت، دمای واکنش به دمای اتاق رسانده شد و واکنش به مدت یک شب در دمای اتاق ادامه یافت. سپس مخلوط واکنش با اتر استخراج شد و به ترتیب با محلول بی کربنات سدیم و آب شستشو داده شد. فاز اتری پس از رنگ بری با زغال فعال و خشک کردن با سولفات سدیم در فشار کم تبخیر گردید. ماده جامد نارنجی رنگ باقی مانده، در هگزان مجدداً متبلور شد و ۲/۵ گرم کریستال سفید رنگ به دست آمد.

روش تهیه ۱- (۴- متیل سولفونیل فنیل) اتانول (V)

به محلولی از ۴- متیل تیو استوفنون (IV) (۱/۶۶ گرم، ۱۰ میلی مول) در متیلن کلرید (۲۰۰ میلی لیتر) مقدار ۷/۹ گرم، MCPBA (۸۶-۵۷ درصد) به صورت قسمت به قسمت و در عرض ۱۵ دقیقه افزوده شد. بعد از ۱۲ ساعت، مخلوط واکنش تغلیظ گردید و باقیمانده در اتیل استات حل شد. محلول اتیل استاتی به ترتیب با محلول سود ۴ درصد و آب شستشو داده شد. فاز آلی پس از خشک کردن با سولفات سدیم در فشار کم تبخیر گردید و ۱/۶ گرم جسم سفید رنگ به دست آمد.

روش تهیه ۲- برومو-۱- (۴- متیل سولفونیل فنیل) اتانول (VI)

به محلولی از ۱- (۴- متیل سولفونیل فنیل) اتانول (V) (۱/۰۸ گرم، ۵/۵ میلی مول) در کلروفرم (۱۵ میلی لیتر) در دمای صفر درجه سانتیگراد، قطره قطره محلول برم (۰/۸۵ گرم، ۵/۵ میلی مول) در کلروفرم (۲ میلی لیتر)

اضافه شد. پس از هم خوردن واکنش به مدت یک ساعت در دمای صفر درجه سانتیگراد، دمای واکنش به دمای اتاق رسانده شد و با آب شستشو داده شد. فاز کلروفرمی پس از خشک کردن با سولفات سدیم در فشار کم تغلیظ گردید. باقیمانده در اتانول-هگزان (۱:۱) کریستال شد.

روش تهیه تری اتیل آمونیوم N- آریل دی تیو کاربامات ها (VIII)

مخلوطی از آنیلین مربوطه (VII) (۱/۵ میلی مول)، کربن دی سولفید (۱/۸ میلی مول) و تری اتیل آمین (۴/۵ میلی مول) به مدت یک شب در دمای اتاق هم زده شد. پس از پایان واکنش، میکروکریستال های حاصل صاف و با کمی اتر شسته شد. جسم به صورت بلورهای زرد یا زرد کم رنگ به دست آمد که در یخچال نگهداری شد.

روش تهیه ۳- ۴- دی آریل-۴- تیا زولین-۲- تیون ها (II)

مرحله اول- به سوسپانسیونی از تری اتیل آمونیوم N- آریل دی تیو کاربامات (۱ میلی مول) در استون (۷ میلی لیتر) در دمای حمام آب و یخ، ۲- برومو-۱- (۴- متیل سولفونیل فنیل) اتانول (VI) (۱ میلی مول) به صورت قسمت به قسمت و در عرض ۳۰ دقیقه افزوده شد و دمای واکنش زیر ۱۰ درجه سانتیگراد حفظ گردید. بعد از گذشت یک ساعت، حداقل مقدار آب که باعث محلول شدن سوسپانسیون شود اضافه و بهم زدن به مدت ۱۵ دقیقه دیگر ادامه یافت. پس از تبخیر استون در فشار کم، محصول الکلی حد واسط (IX) به صورت ماده روغنی شفاف به دست آمد.

مرحله دوم- محصول الکلی حد واسط (IX) به دست آمده از مرحله اول، در اسید سولفوریک غلیظ حل گردید و بعد از نیم ساعت با احتیاط به آن آب

اضافه شد. رسوب حاصل صاف گردید و با محلول ۵ درصد سدیم بی کربنات و آب شسته شد و در یک حلال مناسب متبلور گردید.

یافته ها

نام شیمیایی ترکیبات حدواسط و نهایی سنتز شده، بازده واکنش، نقطه ذوب و اطلاعات طیفی (شامل IR، $^1\text{H-NMR}$ ، $^{13}\text{C-NMR}$ و Mass) ترکیبات در جدول های ۱ و ۲ آورده شده است.

بحث

برای سنتز مشتقات ۳، ۴-دی آریل-۴-تiazولين-۲-تیون با استخلاف ویژه متیل سولفونیل، از

cyclocondensation بین دی تیو کاربامات های استخلاف شده و α - هالوکتون به عنوان مرحله کلیدی ایجاد اسکلت ۴-تiazولين-۲-تیون استفاده گردید (شکل ۱). از واکنش تیو آنیزول (III) به عنوان ماده شروع کننده با استیک اسید و در حضور تری فلورواستیک انیدرید، متیل تیو استوفنون (IV) به دست آمد (۷) که در حلال دی کلرومتان، به وسیله متاکلروپرنزویک اسید (MCPBA) به طور کامل به مشتق متیل سولفونیل (V) اکسیده گردید (۹،۸). این ترکیب در حضور برم و در حلال کلروفرم به مشتق فن اسیل برمید (VI) تبدیل گردید. از طرف دیگر، مشتقات آنیلین (VII) در واکنش با کربن دی سولفید و در حلال تری اتیل آمین تولید آریل دی تیو کاربامات مربوطه (VIII) را نمود (۱۱،۱۰).

جدول شماره ۱: اسامی شیمیایی، اطلاعات طیف سنجی و شیمیایی ترکیبات حد واسط

نام شیمیایی	اطلاعات شیمیایی و طیف سنجی
1-(4-methylsulfonylphenyl) ethanone (V)	Yield 81%, m.p. 127-128 °C. $^1\text{H NMR}$ δ : 2.66 (s, 3H, CH ₃), 3.08 (s, 3H, SO ₂ CH ₃), 8.10 (m, 4H, Ar-H); IR (KBr) v: 1688, 1399, 1299, 1152, 964, 783 cm ⁻¹ .
2-Bromo-1-(4-methylsulfonyl phenyl) ethanone (VI)	Yield 93%, m.p. 119-122 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 3.10 (s, 3H, CH ₃), 4.46 (s, 2H, CH ₂), 8.13 (m, 4H, ArH); IR (KBr) v: 1706, 1399, 1299, 1195, 1153 cm ⁻¹ .
Triethylammonium N-phenyldithiocarbamate (VIIIa)	Yield 99%. $^1\text{H NMR}$ δ : 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 9H, CH ₃), 3.27 (q, J = 7.1 Hz, 6H, CH ₂), 7.07-7.69 (m, 5H, ArH), 9.25 (br s, 1H, NH); IR (KBr) v: 1586, 1512, 1298, 986 cm ⁻¹ .
Triethylammonium N-(4-bromophenyl)dithiocarbamate (VIIIb)	Yield 88%. m.p. 85-86 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 9H, CH ₃), 2.86 (q, J = 7.1 Hz, 6H, CH ₂), 7.40 (m, 4H, Ar-H), 9.40 (br s, 1H, NH); IR (KBr) v: 1582, 1508, 1483, 1468, 1432, 1389, 1291, 1261, 1205, 987 cm ⁻¹ .
Triethylammonium N-(3-bromophenyl)dithiocarbamate (VIIIc)	Yield 86%. m.p. 84-85 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 9H, CH ₃), 2.89 (q, J = 7.1 Hz, 6H, CH ₂), 7.09-7.81 (m, 4H, Ar-H); IR (KBr) v: 1571, 1472, 1286, 1257, 1199, 989 cm ⁻¹ .
Triethylammonium N-(4-chlorophenyl)dithiocarbamate (VIId)	Yield 83%. m.p. 85-86 °C; IR (KBr) v: 1497, 1288, 997, 824 cm ⁻¹ .
Triethylammonium N-(3,4-dichlorophenyl)dithiocarbamate (VIIIe)	Yield 84%; m.p. 110-111 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 9H, CH ₃), 3.29 (q, J = 7.0 Hz, 6H, CH ₂), 7.20-8.05 (m, 3H, ArH), 9.45 (br s, 1H, NH); IR (KBr) v: 1575, 1515, 1471, 1302, 1257, 1206, 988 cm ⁻¹ .
Triethylammonium N-(4-fluorophenyl)dithiocarbamate (VIIIf)	Yield 81%; m.p. 90-91 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 9H, CH ₃), 2.92 (q, J = 7.2 Hz, 6H, CH ₂), 7.01-4.49 (AB q, 4H, ArH); IR (KBr) v: 1505, 1300, 1276, 1212, 993, 836, 716 cm ⁻¹ .
Triethylammonium N-(3-fluorophenyl)dithiocarbamate (VIIIg)	Yield 82%; m.p. 83-84 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 9H, CH ₃), 2.94 (q, J = 7.1 Hz, 6H, CH ₂), 6.65-7.67 (m, 4H, ArH); IR (KBr) v: 1589, 1488, 1297, 1236, 995 cm ⁻¹ .
Triethylammonium N-(4-methylphenyl)dithiocarbamate (VIIIh)	Yield 89%; m.p. 82-83 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 9H, CH ₃), 2.33 (s, 3H, CH ₃), 2.96 (q, J = 7.2 Hz, 6H, CH ₂), 7.23 (m, 4H, ArH), 8.16 (br s, 1H, NH); IR (KBr) v: 1509, 1295, 1271, 1000, 815 cm ⁻¹ .

جدول شماره ۲: اسامی شیمیایی، اطلاعات طیف سنجی و شیمیایی ترکیبات نهایی ۳، ۴- دی آریل-۴- تiazolin-۲- تیون

نام شیمیایی ترکیبات	اطلاعات شیمیایی و طیف سنجی
4-[4-(Methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(3H)-thiazole thione (IIa)	Yield 43%; m.p. 227-229 °C; ¹ H NMR (80 MHz, CDCl ₃) δ: 3.00 (s, 3H, SO ₂ CH ₃), 6.74 (s, 1H, SCH), 7.09-7.49 (m, 7H, Ar-H), 7.79 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Ar-H); ¹³ C NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ: 44.74, 111.51, 128.05, 129.07, 129.87, 130.10, 136.04, 137.66, 141.26, 142.99, 190.94; IR (KBr) ν _{max} : 1313, 1268, 1249, 1152 cm ⁻¹ ; MS (70 eV) m/z (%): 347 (M ⁺ , 98), 346 (100), 267 (22), 89 (27), 77 (25).
3-(4-Bromophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IIb)	Yield 80%; m.p. 234-235 °C; ¹ H NMR (80 MHz, CDCl ₃) δ: 3.04 (s, 3H, SO ₂ CH ₃), 6.74 (s, 1H, SCH), 7.00-7.41 (m, 4H, Ar-H), 7.56 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H), 7.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H); ¹³ C NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ: 44.72, 111.69, 124.22, 128.24, 129.87, 130.70, 133.38, 135.76, 136.59, 141.61, 142.61, 190.99; IR (KBr) ν _{max} : 1488, 1307, 1242, 1150 cm ⁻¹ ; MS (70 eV) m/z (%): 427 (M+2, 100), 425 (M ⁺ , 93), 346 (21), 213 (20), 149 (24), 133 (51), 89 (56).
3-(3-Bromophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IIc)	Yield 76%; m.p. 226-227 °C; ¹ H NMR (80 MHz, CDCl ₃) δ: 3.02 (s, 3H, SO ₂ CH ₃), 6.73 (s, 1H, SCH), 7.02-7.99 (m, 8H, Ar-H); ¹³ C NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ: 44.75, 111.59, 123.26, 127.93, 128.23, 129.86, 131.21, 132.31, 133.26, 135.72, 138.70, 141.62, 142.59, 191.03; IR (KBr) ν _{max} : 1316, 1297, 1151 cm ⁻¹ ; MS (70 eV) m/z (%): 427 (M+2, 100), 425 (M ⁺ , 94), 348 (20), 346 (21), 165 (43), 133 (42), 89 (46).
3-(4-Chlorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IId)	Yield 95%; m.p. 228-229 °C; ¹ H NMR (80 MHz, CDCl ₃) δ: 3.04 (s, 3H, SO ₂ CH ₃), 6.75 (s, 1H, SCH), 7.07-7.46 (m, 6H, Ar-H), 7.84 (d, 2H, J = 8.5 Hz, Ar-H); ¹³ C NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ: 44.74, 111.71, 128.26, 129.89, 130.43, 135.76, 136.03, 136.09, 141.54, 142.68, 191.04; IR (KBr) ν _{max} : 1488, 1307, 1288, 1242, 1150 cm ⁻¹ ; MS (70 eV) m/z (%): 383.7 (M+2, 30), 381.7 (M ⁺ , 100), 302 (27), 89 (19).
3-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IIe)	Yield 87%; m.p. 246-247 °C; ¹ H NMR (80 MHz, CDCl ₃) δ: 3.05 (s, 3H, SO ₂ CH ₃), 6.75 (s, 1H, SCH), 7.05-7.56 (m, 5H, Ar-H), 7.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar-H); ¹³ C NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ: 44.75, 111.85, 128.43, 128.51, 129.88, 131.15, 131.76, 134.16, 134.68, 135.50, 136.63, 141.74, 142.36, 191.11; IR (KBr) ν _{max} : 1474, 1311, 1296, 1281, 1151 cm ⁻¹ ; MS (70 eV) m/z (%): 416 (M ⁺ , 99), 380 (38), 337 (84), 335 (100), 133 (22), 89 (27).
3-(4-Fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IIIf)	Yield 73%; m.p. 179-180 °C; ¹ H NMR (80 MHz, CDCl ₃) δ: 3.02 (s, 3H, SO ₂ CH ₃), 6.75 (s, 1H, SCH), 7.00-7.45 (m, 6H, Ar-H), 7.83 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H); ¹³ C NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ: 44.73, 111.56, 117.21, 117.40, 128.19, 129.94, 130.98, 131.05, 133.49, 133.51, 135.86, 141.47, 142.85, 191.14; IR (KBr) ν _{max} : 1506, 1306, 1240, 1149 cm ⁻¹ ; MS (70 eV) m/z (%): 365 (M ⁺ , 100), 363 (69), 286 (20), 95 (20), 89 (24).
3-(3-Fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IIg)	Yield 73%; m.p. 237-238 °C; ¹ H NMR (80 MHz, CDCl ₃) δ: 3.02 (s, 3H, SO ₂ CH ₃), 6.78 (s, 1H, SCH), 6.90-7.43 (m, 6H, Ar-H), 7.83 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H); ¹³ C NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ: 44.72, 111.67, 116.90, 117.09, 117.29, 117.46, 125.10, 125.13, 128.19, 129.82, 131.27, 131.34, 135.76, 138.78, 138.86, 141.60, 142.65, 162.16, 164.15, 191.01; IR (KBr) ν _{max} : 1598, 1487, 1314, 1299, 1260, 1152 cm ⁻¹ ; MS (70 eV) m/z (%): 365 (M ⁺ , 100), 286 (26), 183 (43), 95 (29), 89 (30).
3-(4-Methylphenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IIh)	Yield 81%; m.p. 234-235 °C; ¹ H NMR (80 MHz, CDCl ₃) δ: 2.36 (s, 3H, Ar-CH ₃), 3.02 (s, 3H, SO ₂ CH ₃), 6.72 (s, 1H, SCH), 7.00-7.42 (m, 6H, Ar-H), 7.81 (d, 2H, J = 9.2 Hz, Ar-H); ¹³ C NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ: 21.77, 44.73, 111.31, 128.01, 128.69, 129.88, 130.78, 135.05, 136.15, 140.25, 141.24, 143.09, 190.99; IR (KBr) ν _{max} : 1513, 1303, 1283, 1243, 1150 cm ⁻¹ ; MS (70 eV) m/z (%): 361 (M ⁺ , 100), 359 (90), 281 (20), 89 (23).

وجود می آورد (۱۲). ساختار شیمیایی ترکیبات سنتز شده به نحو مقتضی توسط طیف های IR، ¹H-NMR، ¹³C-NMR و Mass تعیین و تأیید گردید.

از واکنش آریل دی تیو کاربامات (VIII) و متیل سولفونیل فن اسیل برمید (VI) در استون، الکل حلقوی (IX) حاصل می شود که در مرحله بعد در اثر آبگیری با اسید سولفوریک غلیظ ترکیبات نهایی (II) را به

۲- تیون، از جداسازی و خالص سازی این حدواسط‌های ناپایدار خودداری شد.

ترکیبات جدید ۳، ۴- دی آریل - ۴- تiazولين-۲- تیون که به عنوان داروهای بالقوه مهارکننده COX-2 طراحی شده‌اند، برای اولین بار با روشی سهل الوصول و با راندمان مناسب تهیه گردیدند و در آینده اثرات بیولوژیک مورد انتظار از آنها مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

از لحاظ تئوری و همچنین بر اساس منابع موجود، در واکنش بین یک دی تیوکاربامات و α - هالوکتون ممکن است یک حدواسط غیرحلقوی دی تیوکاربامات S-استخلافی و یا یک حدواسط حلقوی ۴-هیدروکسی- تiazولين-۲- تیون ایجاد شود که در توتومری حلقه‌ای- زنجیره‌ای با یکدیگر بسر می‌برند (۱۴، ۱۳). به این جهت در روش به کار گرفته شده برای دستیابی به ترکیبات نهایی ۳، ۴- دی آریل - ۴- تiazولين-

فهرست منابع

1. Hu W, Guo Z, Yi X, Guo C, Chu F, Cheng G. Discovery of 2-phenyl-3-sulfonylphenyl-indole derivatives as a new class of selective COX-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2003; 11: 5539-5544.
2. Praveen Rao PN, Amini M, Li H, Habeeb AG, Knaus EE. 6-Alkyl, alkoxy, or alkylthio- substituted 3- (4-methanesulfonylphenyl)- 4-phenylpyran-2-ones: a novel class of diarylheterocyclic selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003; 13: 2205-2209.
3. Fiorucci S, Meli R, Bucci M, Cirino G. Dual inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. A new avenue in anti-inflammatory therapy? *Biochem. Pharmacol.* 2001; 62: 1433-1438.
4. Dannhardt G, Kiefer W. Cyclooxygenase inhibitors-current status and future prospects. *Eur. J. Med. Chem.* 2001; 36: 109-126.
5. Puig C, Crespo MI, Godessart N, Feixas J, Ibarzo J, Jiménez J-M, Soca L, Cardelús I, Heredia A, Miralpeix M, Puig J, Beleta J, Huerta JM, López M, Segarra V, Ryder H, Palacios JM. Synthesis and biological evaluation of 3,4-diaryloxazolones: a new class of orally active cyclooxygenase-2 inhibitors. *J. Med. Chem.* 2000; 43: 214-223.
6. Roy K, Chakraborty S, Saha A. Exploring selectivity requirements for COX-2 versus COX-1 binding of 3,4-diaryloxazolones using E-State index. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003; 13: 3753-3757.
7. Charbonneau LF, Smith SG. Kinetics of the reaction of butyllithium with 4-methylmercaptoacetophenone in benzene. *J. Org. Chem.* 1976; 41: 808-812.
8. Caturla F, Jiménez J-M, Godessart N, Amat M, Cárdenas A, Soca L, Beleta J, Ryder H, Crespo MI. Synthesis and biological evaluation of 2-phenylpyran-4-ones: a new class of orally active

- cyclooxygenase- 2 inhibitors. *J. Med. Chem.* 2004; 47: 3874-3886.
9. Khanna IK, Weier RM, Yu, Y, Collins PW, Miyashiro JM, Koboldt CM, Veenhuizen AW, Currie JL, Seibert K, Isakson PC. 1, 2-Diarylpyrroles as potent and selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *J. Med. Chem.* 1997; 40: 1619-1633.
10. Taguchi M, Kondo H, Inoue Y, Kawahata Y, Jinbo Y, Sakamoto F, Tsukamoto G. Synthesis and antibacterial activity of new tetracyclic quinolone antibacterials. *J. Med. Chem.* 1992; 35: 94-99.
11. Sattigeri VJ, Soni A, Singhal S, Khan S, Pandya M, Bhateja P, Mathur T, Rattan A, Khanna JM, Mehta A. Synthesis and antimicrobial activity of novel thiazolidinones. *Arkivoc*, 2005; Part (ii): 46-59
12. McKinnon DM, Hassan ME, Chauhan MS. The preparation and properties of some thioacylmethylenethiazolines and isothiazolines. *Can. J. Chem.* 1979; 57: 207-212.
13. Lamon RW, Humphlett WJ, Blum WP. 4-Thiazoline-2-thiones. III. The thermodynamic stability of intermediate, tautomeric thiazolidines and dithiocarbamates. *J. Heterocyclic Chem.* 1967; 4: 349-354.
14. Lamon RW, Humphlett WJ. 4-Thiazoline-2-thiones. IV. Preparation from amino acids. *J. Heterocyclic Chem.* 1967; 4: 605-609.