

Л.В. Чадова¹, А.Г. Каплаушенко², Д.С. Кравець¹**ПОШУК РЕЧОВИН З АНТИОКСИДАНТНОЮ АКТИВНІСТЮ
СЕРЕД 5-R₁-4-R₂-1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ S-ПОХІДНИХ**¹Луганський державний медичний університет²Запорізький державний медичний університет**Ключові слова:** 1,2,4-триазолі, антиоксидантна активність

Проведено дослідження *in vitro* антиоксидантної активності нових похідних 1,2,4-триазолу. Встановлені взаємозв'язки між будовою вивчених сполук і їх антиоксидантною активністю

Постійне зростання кількості захворювань, що викликані забрудненням навколишнього середовища, а також постійними стресами викликає попит фармацевтичного ринку на нові антиоксидантні засоби. Тому великий науковий потенціал спрямовано на пошук нових оригінальних лікарських засобів з антиоксидантною активністю, а також на хімічну модифікацію існуючих ліків з метою підвищення їх активності та зменшення побічних реакцій [1-3]. Займаючись пошуком біологічно активних речовин серед 4-моно та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону ми вважали за доцільне вивчити *in vitro* антиоксидантну активність синтезованих сполук, та встановити залежність між досліджуваною біологічною активністю і особливостями їх хімічної будови.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Дослідження антиоксидантної активності (АОА) сполук, синтезованих на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету проводили на кафедрі фармакології Луганського державного медичного університету *in vitro* методом неферментативного ініціювання вільнорадикального окислення (ВРО), яку оцінювали за концентрацією ТБК-реактивних (ТБК – тіобарбітурова кислота). Контрольну пробу готували аналогічно, але без додавання досліджуваних сполук. В якості препарату порівняння використовували токоферол ацетат (для жиророзчинних сполук) та аскорбінову кислоту (для водорозчинних сполук).

РЕЗУЛЬТАТИ ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

1,2,4-Триазол-3-тіони (I) проявляють АОА, причому на даний вид активності значним чином впливають замісники по ядру 1,2,4-триазолу (табл.1). Так, слід зазначити, що заміна в четвертому положенні 1,2,4-триазолового циклу метильного радикала (сполука Ia) на ароматичні замісники (речовини Ib,в) не впливає на показники АОА, натомість введення по даному положенню 4-бромфенільного субституента дещо підвищує досліджувану біологічну дію. Введення в п'яте положення ядра 1,2,4-триазола метильного, 2-піридинового замісників дещо знижує, а введення по цьому положенню 4-амінофенільного, 4-піридинового

радикалів (тіони Iж, Iз) – підвищує АОА. Сполуками лідерами в даному ряді є 5-(4-амінофеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіон (Iж) та 5-(4-піридил)-4-(2-толуіл)-1,2,4-триазол-3-тіон (Iз).

Алкілування, арилювання і гетерилування тіонів I глогеналканами (сполуки IIa-і), галогенароматичними сполуками (речовини III) і галогенгетероциклами (3-гетерилтіо-1,2,4-триазолі IV) призводить до зниження досліджуваної дії (табл. 1). Але до виявлених вище закономірностей відносно залежності АОА від будови сполук слід додати, що збільшення вуглецевого ланцюга алкільного радикала призводить до зниження активності сполук.

Окиснення атома сірки у 3-алкілтіо-1,2,4-триазолів (сполуки IIк-м, табл.1) підвищує АОА. Але у 3-алкілсульфо-1,2,4-триазолів (IIк-м) спостерігається протилежна закономірність відносно залежності АОА від довжини алкільного радикала. Так 5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-3-ізопропілсульфо-1,2,4-триазол (IIн) за своєю активністю дорівнює дії еталону порівняння, а 5-(4-нітрофеніл)-бутил(аміл)тіо-1,2,4-триазолі (IIл, м) перевищують активність вітаміну Е.

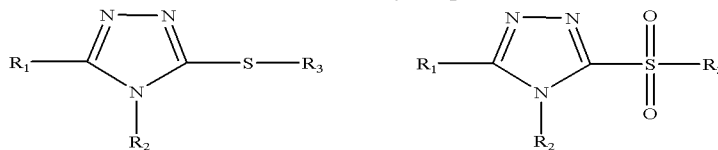
Серед 3-арилтіо-1,2,4-триазолів III найбільшу активність виявлено у сполук (IIIб,в, табл. 1), що містять по атому сірки нітрофенільні замісники. При чому 3-(4-нітрофеніл)тіо-4-(4-бромфеніл)-1,2,4-триазол (IIIв) більш активний.

Антиоксидантна активність 3-гетерилтіо-1,2,4-триазолів (IV, табл. 1) залежить як від замісників по кільцю 1,2,4-триазолу, так і від замісників по атому сірки. Так приєднання до молекули 1,2,4-триазолу 4-піридинового циклу, 4-бромфенільного радикалу і залишку 1-метил-4-нітроїмідазолу привело до появи сполуки (IVб) з досить високим показником антиоксидантної активності.

Приєднання по атому сірки 5-R₁-4-R₂-1,2,4-триазол-3-тіонів (I) залишків а-галогенкетонів призводить до зниження активності синтезованих сполук (V, табл.2). Серед етанонів V лише сполуки Ve і Vж проявляють активність, що знаходиться на рівні еталону порівняння. При цьому слід відзначити, що обидві ці сполуки є похідними 5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазолу. Введення в

Таблиця 1

Антиоксидантна активність 3-тіо- (Iа-к), 3-алкілтіо- (II а-і), 3-алкілсульфо- (II к-н), 3-арилтіо (III а-в), 3-гетерилтіо-(IV а-д) 5- R_1 -4- R_2 -1,2,4-тріазолів



№ сп.	R_1	R_2	R_3	% активності
Iа	H	метил	H	81,8
Iб	H	феніл	H	81,8
Iв	H	2-толуїл	H	81,8
Iг	H	2-метоксифеніл	H	83,6
Iд	4-нітрофеніл	феніл	H	81,8
Iє	4-нітрофеніл	2-метоксифеніл	H	83,6
Iж	4-амінофеніл	феніл	H	88,2
Iз	4-піридил	2-толуїл	H	88,2
Iі	4-піридил	2-метоксифеніл	H	77,3
Iк	4-піридил	4-бромфеніл	H	86,4
IIа	4-нітрофеніл	H	етил	69,3
IIб	4-нітрофеніл	H	пропіл	53,6
Вітамін Е				79,0
IIв	H	метил	етил	-18,2
IIг	H	метил	аміл	-18,2
IIд	H	2-метоксифеніл	етил	15,5
IIє	4-нітрофеніл	феніл	і-пропіл	42,7
IIж	4-нітрофеніл	феніл	і-аміл	50,0
IIз	4-піридил	2-метоксифеніл	етил	29,1
IIі	4-піридил	2-метоксифеніл	н-октил	24,6
IIк	4-нітрофеніл	H	пропіл	55,0
IIл	4-нітрофеніл	H	бутил	64,3
IIм	4-нітрофеніл	H	аміл	65,71
IIн	4-нітрофеніл	феніл	і-пропіл	56,4
IIIа	4-піридил	H	4-карбоксифеніл	9,1
IIIб	H	4-бромфеніл	2-нітрофеніл	60,9
IIIв	H	4-бромфеніл	4-нітрофеніл	77,3
IVа	H	феніл	1-метил-4-нітроімідазоліл-2	22,7
IVб	4-піридил	2-метоксифеніл	1-метил-4-нітроімідазоліл-2	70,5
IVв	H	4-бромфеніл	4-нітро-2-етоксиакридиніл-1	47,3
IVг	4-піридил	2-метоксифеніл	4-нітро-2-етоксиакридиніл-1	47,3
IVд	4-піридил	4-бромфеніл	4-нітро-2-етоксиакридиніл-1	42,9
Вітамін Е				56,4

четверте положення фенільного радикалу залишку кетону ще однієї нітрогрупи на 2% підвищує активність отриманої речовини (Vж).

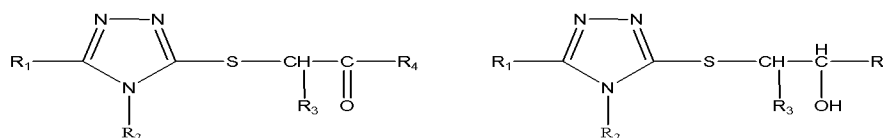
Відновлення карбонільної групи до вторинного спиту-перехід до етанолів (VIа,б) також супроводжується незначним підвищенням активності отриманих речовин.

Відомо [2-5], що 1,2,4-тріазол-3-тіоетанові кислоти, а також їх солі мають високі показники фармакологічної активності, в тому числі і антиоксидантну

активність [3]. Тому на одному з перших етапів фармакологічного скринінгу ми вирішили перевірити на даний вид активності сполуки, синтез яких здійснено вперше. Результати АОА наведені в таблиці 3.

2-(5- R_1 -4- R_2 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанові кислоти (VII) мають високі показники АОА. Найвищу активність, як і серед інших класів сполук – похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону мають речовини, що містять два замісники по ядру 1,2,4-тріазолу. Особливу увагу привертають кислоти VIIб, в, і що містять фенільні і

**Антиоксидантна активність
2-(1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанонів (Va-к) і 2-(1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів (VIa, б)**



№ сп.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	% активності
Va	H	метил	феніл	феніл	42,9
Vб	H	феніл	H	4-нітрофеніл	35,7
Vв	H	феніл	феніл	феніл	44,3
Vг	H	2-метоксифеніл	феніл	феніл	53,6
Vд	H	4-бромфеніл	феніл	феніл	42,9
Vе	4-нітрофеніл	H	феніл	феніл	58,7
Vж	4-нітрофеніл	феніл	H	4-нітрофеніл	60,7
Vз	4-нітрофеніл	феніл	феніл	феніл	47,9
Vi	4-піридил	2-метоксифеніл	H	феніл	42,9
Vк	4-піридил	2-метоксифеніл	феніл	феніл	53,6
VIa	H	феніл	феніл	феніл	44,3
VIб	4-нітрофеніл	феніл	феніл	феніл	55,00
Вітамін Е					58,6

орто – метоксифенільні радикали при N₂-атомі 1,2,4-тріазолу. Всі ці сполуки перевищують активність еталону порівняння – вітаміну Е. Серед 5-(2-,3-4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот (VIIг-є) найвищу активність має сполука VIIє, що містить 4-нітрофенільний замісник. Найменш активна 5-(2-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоацетатна кислота (VIIг). Водорозчинні солі кислот (VIII) є також досить активними речовинами. Найбільш активними виявились морфолінієві (VIIв,д,м,о,р), і натрієві (VIIл,н) солі. На активність солей також значим чинном впливає кількість замісників по ядру 1,2,4-тріазол-3-тіону. Так найбільш активними виявились 4,5-дизаміщені, що містять 2-метилфенільні, 2-метоксифенільні і 4-піридинові замісники.

Підсумовуючи все вищевказане, слід припустити, що АОА сполук залежить як від реакційних центрів, що можуть призводити до комплексоутворення з молекулою окислювача, також і від замісників по 1,2,4-тріазоловому циклу і радикалів при атомі сірки. Так найвищі показники мають речовини, що містять вільні SH-групи, а також речовини, що містять карбоксильну групу.

Найвищі показники АОА виявлено у сполук, які містять по четвертому атому 1,2,4-тріазолового циклу 2-метилфенільні, 2-метоксифенільні і 4-бромфенільні замісники, а по п'ятому атому ядра 1,2,4-тріазолу – 4-нітрофенільні і 4-піридинові радикали.

ВИСНОВКИ

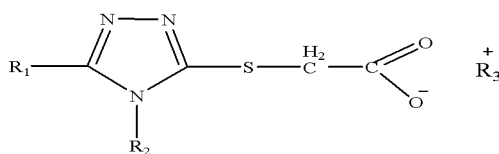
1. Вивчено антиоксидантну активність в ряду S-похідних 5-R₁-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

2. Виявлені речовини, які перевищують еталони порівняння.

3. Встановлені закономірності між хімічною будовою і біологічною дією.

ЛІТЕРАТУРА

- Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. Синтез, перетворення і біологічна активність у ряду 5-(4-амінофеніл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів // Запорж. мед. журн.-2006.-№6 (39).-С.115-118.
- Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: Дис. доктора фармац. наук.-К., 2005.-396с.
- Пат. 20388 Україна, С 07D 413/12 А 61 К 31/41. Морфоліній 3-(4-піридил)-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат, що виявляє антиоксидантну, церебропротективну та кардіопротекторну активність / Візір А.Д., Візір В.А., Дроговоз С.М., Зайченко Г.В., Лозюк Л.В., Головкін В.О., Філімонов В.І., Кечин І.Л., Книш Є.Г., Панасенко О.І., Мартиновський О.О., Краснов Є.І.-№97052457; Заявл. 28.05.97; Опубл. 15.04.02, Бюл. №4.
- Studies on synthesis and biological activities of novel triazole compounds containing thiophene groups / Xu Liang-zhong, Zhang Shu-sheng, Ni Zhi-yiang, Jiao Kui // Chem. Res. Chin. Univ.-2003.-Vol. 19, №3.-P.310-313.
- Sudan Sangeeta, Gupta Rajive. Kachroo P.L. Bridgehead nitrogen rocycies: synthesis and biological activities of s-triazolo[3,4-?][1,2,4]thiadiazole system // J. Indian Chem. Soc.-2006.-Vol.73, №11.-P.625-626.



№ сп.	R ₁	R ₂	R ₃	% активності
VIIa	H	метил	H	71,3
VIIб	H	феніл	H	88,7
VIIв	H	2-метоксифеніл	H	84,4
VIIг	2-нітрофеніл	H	H	36,5
VIIд	3-нітрофеніл	H	H	65,2
VIIе	4-нітрофеніл	H	H	71,3
VIIж	4-нітрофеніл	феніл	H	67,0
VIIз	4-піридил	2-толуіл	H	60,7
VIIі	4-піридил	2-метоксифеніл	H	82,6
VIIк	4-піридил	4-бромфеніл	H	63,3
Вітамін Е				82,6
VIIIa	H	феніл	натрій	62,7
VIIIб	H	феніл	трибутиламоній	70,2
VIIIв	H	феніл	морфоліній	70,0
VIIIг	H	феніл	піперидиній	72,7
VIIIд	феніл	2-метоксифеніл	морфоліній	68,2
VIIIе	4-нітрофеніл	H	натрій	60,7
VIIIж	4-нітрофеніл	H	калій	47,86
VIIIз	4-нітрофеніл	H	триетиламін	44,3
VIIIі	4-нітрофеніл	H	трибутиламін	47,9
VIIIк	4-нітрофеніл	H	піперидин	37,1
VIIIл	4-нітрофеніл	феніл	натрій	70,0
VIIIм	4-нітрофеніл	феніл	морфоліній	72,7
VIIIн	4-піридил	2-метоксифеніл	натрій	74,5
VIIIо	4-піридил	2-метоксифеніл	морфоліній	74,7
VIIIп	4-піридил	2-толуіл	натрій	58,6
VIIIр	4-піридил	2-метилфеніл	морфоліній	74,0
Вітамін С				70,0
Тіотріазолін				71,0

Надійшла 06.12.2007р.

Л.В.Чадова, А.Г.Каплаушенко, Д.С.Кравец

Поиск веществ с антиоксидантной активностью среди 5-R₁-4-R₂-1,2,4-триазолил-3-тионов и их S-производных
 Проведено исследование in vitro антиоксидантной активности новых производных 1,2,4-триазола. Установлены закономерности между строением исследованных веществ и их антиоксидантной активностью. Данные исследования позволили отобрать наиболее активные вещества для дальнейшего их изучения in vivo.

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, антиоксидантная активность

L.V.Chadova, A.G.Kaplaushenko, D.S.Kravets

The search of substances with antioxidatic activity among 5-R₁-4-R₂-1,2,4-triazolil-3-thions and their S-derivatives
 We have had carried out the antioxidatic activity research of the new 1,2,4-triazoles' derivatives in vitro. We have established regularities between the chemical structure of the investigated substances and their antioxidatic activity. The given researches have allowed to select the most active substances for our further studying in vivo.

Key words: 1,2,4-triazole, antioxidatic activity

Відомості про авторів:

Чадова Л.В., асистент кафедри фармакології Луганського державного медичного університету;

Каплаушенко А.Г., к.фарм.н., асистент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету;

Кравець Д.С., к.мед.н., доцент кафедри фармакології Луганського державного медичного університету.

Адреса для листування:

Каплаушенко А.Г., 69035, м.Запоріжжя, вул.Зернова, 30, кв.6. Тел.: (0612) 34-22-61. E-mail: kaplaushenko@ukr.net.