

СИНТЕЗ ТА НЕЙРОТРОПНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ГАЛОГЕНІДІВ  
1-R-4-(ФУРАН-2-ІЛ-МЕТИЛАМІНО)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Здійснено синтез, вивчено фізико-хімічні властивості та нейротропну активність галогенідів 1-R-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4H-1,2,4-тріазол-1-іум.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **нейролептична активність, аналептична активність, N-(фуран-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну.**

ВСТУП. Однією з актуальних проблем сучасної медицини та фармації є створення високоефективних та менш токсичних за існуючі біологічно активних речовин. Серед таких сполук значну увагу привертають похідні 1,2,4-тріазолу. В сучасній медицині з успіхом використовують ряд лікарських препаратів (летрозол, флуконазол, тіотріазолін, альпразолам та ін.), до складу яких входить дана гетероциклічна система [4, 5, 7]. На сучасному етапі розвитку науки дослідження нейротропної активності є одним з пріоритетних напрямків, в якому проводяться пошук та створення нових лікарських засобів [3, 6]. У зв'язку з цим, ми поставили за мету синтезувати ряд похідних галогенідів 1-R-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4H-1,2,4-тріазол-1-іум та провести дослідження на нейролептичну та аналептичну активність.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Як вихідну сполуку для синтезу було використано N-(фуран-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-амін, який отримано за допомогою реакції відновлення з N-(фуран-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-амін боргідридом натрію у водно-спиртовому середовищі. Одержану сполуку виділяли шляхом екстракції хлороформом.

Далі при взаємодії N-(фуран-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну з галогеналканами та галогенкетонами було отримано відповідні галогеніди 1-R-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4H-1,2,4-тріазол-1-іум (табл. 1, сполуки 1.1–1.9). Алкілювання галогеналканами N-(фуран-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну було проведено з 1-бромбутаном, 1-бромгептаном, 1-бромоктаном, 1-бромдеканом шляхом кип'ятіння

еквімолекулярних кількостей відповідних компонентів протягом 6 год у середовищі етанолу.

Алкілювання галогенкетонами N-(фуран-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну було проведено з 2-бром-1-(4-нітрофеніл)етаноном, 2-хлор-1,2-дифенілетаноном, 2-бром-1-(4-гідроксиметил)етаноном, 2-бром-1-(4-гідроксиметил)-фенілетаноном, 1-біфеніл-4-іл-2-брометаном шляхом кип'ятіння протягом 2–3 год у середовищі етанолу. Після проведення алкілювання N-(фуран-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну отримали відповідні галогеніди сполук 1.5–1.9, характеристики яких наведено в таблиці 1. Одержані сполуки являють собою білі кристалічні речовини, розчинні в органічних розчинниках та малорозчинні у воді. Для аналізу сполуки 1.1–1.3, 1.5, 1.6, 1.7 було очищено шляхом перекристалізації з етанолу, сполуку 1.4 – із суміші ацетон:вода (1:1), а сполуки 1.8 та 1.9 – з диметилформаміду. Будова синтезованих сполук підтверджена нами за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а їх індивідуальність – за допомогою тонкошарової хроматографії [2].

При вивченні нейрофармакологічної дії синтезованих сполук було застосовано метод пролонгування снодійної дії барбітуратів шляхом одноразового введення тіопенталу натрію в дозі 30 мг/кг. Досліди проводили на інтактних білих щурах лінії Вістар різної статі масою 148–275 г по 7 тварин у кожній. Водну суспензію галогенідів 1-алкіл-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4H-1,2,4-тріазолу (в дозі 1/10 від LD<sub>50</sub> у розрахунку 1 мл розчину суспензії на 100 г тварини) вводили за 30 хв до введення тіопенталу натрію. Про вплив сполук на снодійну дію тіопенталу натрію судили за зміною латентного періоду засинання, тривалістю сну,

© Є. С. Пругло, Т. С. Гоцуля, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, 2011.

відсотком тварин, які заснули, у дослідних групах порівняно з контрольною [1].

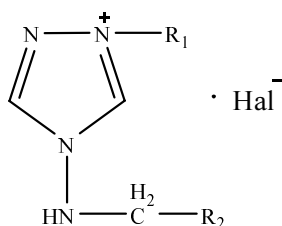
Як еталони порівняння використовували аміназин та кофеїн-бензоат натрій. Отримані експериментальні дані про взаємодію галогенідів 1-алкіл-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4H-1,2,4-тріазол-1-іум з тіопенталом натрію наведено в таблиці 2.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** ІЧ-спектри галогенідів сполук 1.1–1.9 характеризуються наявністю інтенсивної смуги поглинання в ді-

лянці 1565–1500 см<sup>-1</sup>, що властива валентним коливанням СН-груп фуранового кільця, і смуги в ділянці 1640–1690 см<sup>-1</sup>, яка відповідає валентним коливанням NH-груп та CN-груп. Сполуки 1.5–1.9 містять чіткі смуги поглинання в межах 1620–1550 см<sup>-1</sup>, що свідчать про наявність СН-груп ароматичного кільця, та смуги в ділянці 1690–1680 см<sup>-1</sup>, яка відповідає валентним коливанням групи C=O.

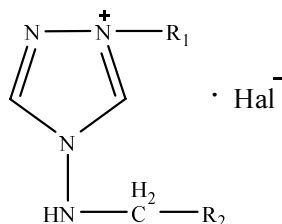
Як видно з таблиці 2, вказані сполуки є помірно активними і не перевищують еталони порівняння. Однак сполука 2.6 за своєю активністю наближається до аміназину.

Таблиця 1 – Галогеніди 1-алкіл-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4H-1,2,4-тріазолу



№ сполуки	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Т. пл., °С	Брутто-формула	Вихід, %
1.1	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	50–52	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O	71,0
1.2	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	55–57	C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>4</sub> O	70,5
1.3	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	52–54	C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>4</sub> O	78,5
1.4	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	103–105	C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> BrN <sub>4</sub> O	80,7
1.5	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	141–143	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	69,0
1.6	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	159–162	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	89,7
1.7	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> -4	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	194–196	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	87,0
1.8	CH <sub>2</sub> CO-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	201–203	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	71,0
1.9	2-хлор-1,2-дифенілетанон	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	193–196	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	75,0

Таблиця 2 – Нейротропна активність галогенідів 1-алкіл-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4H-1,2,4-тріазолу



№ сполуки	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	% активності
Контроль	–	–	100
Аміназин	–	–	94
Кофеїн-бензоат натрій	–	–	66*
2.1	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	20
2.2	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	31
2.3	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	5
2.4	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	9*
2.5	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	14*
2.6	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	62
2.7	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> -4	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	8
2.8	CH <sub>2</sub> CO-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	4
2.9	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClO	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	21

Примітка. \* – результати вивчення аналептичної дії похідних 4-аміно-1,2,4-тріазолу.

ВИСНОВКИ. 1. Здійснено синтез нових галогенідів 1-алкіл-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4H-1,2,4-тріазолу.

2. Досліджено нейролептичну та аналептичну активність синтезованих сполук.

3. Встановлено, що галогеніди 1-алкіл-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4H-1,2,4-тріазолу проявляють слабкі нейролептичну та аналептичну дії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гацура В. В. Методы первинного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.

2. Казицына Л. А. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицына, Н. Б. Куплетская. – М.: Высшая школа, 1971. – 264 с.

3. Нейротропная активность S-производных 5-(фуран-2-ил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тионов / В. В. Парченко, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш [и др.] // Pharm. review. – 2009. – № 3. – С. 34–37.

4. Синтез и нейротропная активность замещенных 5-диалкиламиноацетил-3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопент[с]хинолинов / Г. Ф. Крайнова, Ю. Б. Вихарев, Л. В. Аникина [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2009. – **43**. – С. 606–609.

5. Синтез и нейротропная активность 1-замещенных 4H-[1]бензопирано[3,4-d][1,2,3]триазол-4-онов / В. Л. Савельев, О. Л. Самсонова, В. П. Лезина [и др.] // Хим.-фармац. журн.: Научно-технический и производственный журнал. – 2003. – **37**, № 9. – С. 25–29.

6. Raafat M. Shaker. The chemistry of mercapto- and thion-substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis / Raafat M. Shaker // ARKIVOC. – 2006. – **9**. – P. 59–112.

7. Synthesis and psychotropic activity of triazoles and tetrazoles condensed with spiro(benzo[h]quinazoline-5,1'-cycloalkanes) / A. I. Markosyan, R. A. Kuroyan, M. O. Oganisyan [et al.] // Pharm. Chem. J. – 1996. – **30**, № 8. – P. 498–502.

Е. С. Пругло, Т. С. Гоцуля, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш  
ЗАПОРІЖСЬКИЙ ГОСУДАРСТВЕННИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

### НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ГАЛОГЕНИДОВ 1-R-4-(ФУРАН-2-ИЛ-МЕТИЛАМИНО)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛА

#### Резюме

Проведен синтез, изучены физико-химические свойства и нейротропная активность галогенидов 1-R-4-(фуран-2-ил-метиламино)-4H-1,2,4-триазол-1-иум.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейролептическая активность, аналептическая активность, N-(фуран-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амин.

Ye. S. Pruhlo, T. S. Hotsulya, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh  
ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

### SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY OF DERIVATIVES OF 1-R-4-(FURAN-2-IL-METYLENAMINO)-4H-1,2,4-TRIAZOLE HALOGENIDES

#### Summary

The synthesis and investigation of physic-chemical properties of 1-R-4-(furan-2-il-metylenamino)-4H-1,2,4-triazole halogenides was carried out. It was established that 1-alkyl-4-(furan-2-il-methylamino)-4H-1,2,4-triazole halogenides do not have the neuroleptic and analeptic activity.

KEY WORDS: neuroleptic activity, analeptic activity, 4-(furan-2-il-methylamino)-4H-1,2,4-triazole.

Отримано 20.06.11

Адреса для листування: Т. С. Гоцуля, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.