

ВЗАЄМОДІЯ ПОХІДНИХ 2-(4-Н-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАЛЬДЕГІДУ З ТІОПЕНТАЛОМ НАТРІЮ IN VIVO

© Р. О. Щербина, Є. С. Пругло, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено дослідження взаємодії похідних 2-(4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду з тіопенталом натрію на тривалість сну щурів. На основі отриманих результатів встановлено деякі закономірності впливу структури синтезованих сполук на тривалість сну піддослідних тварин.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, тіопентал натрію, аміназин, кофеїн-бензоат натрію.

Вступ. Проблема створення нових високо-ефективних і практично нетоксичних лікарських засобів набуває значної актуальності. Одним з напрямків пошуку нових лікарських засобів є синтез біологічно активних речовин на основі гетероциклічних систем, які є фрагментами відомих лікарських засобів. Серед гетероциклічних лікарських препаратів відомі похідні 1,2,4-тріазолу, які застосовують як високоефективні протигрибкові (флуконазол, ітраконазол), протівірусні (рибавірин), протипухлинні (летрозол) засоби, транквілізатори (тразадон, альпрозолам) та інші.

Беззаперечний інтерес становлять саме S-похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону, яким останнім часом приділяють велику увагу вітчизняні та закордонні науковці. Аналіз літератури підтверджує, що похідні 2-(4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду на сьогодні вивчені недостатньо. Тому ми вважаємо за доцільне дослідити саме цей клас сполук.

Психічні порушення посідають одне з основних місць серед патологічних проявів у клініці судинних захворювань головного мозку і значною мірою обтяжують перебіг захворювання [4]. Серед зазначених психічних розладів значну частину складають психози. Психічні розлади при цьому часто становлять суспільно небезпечний характер, що і визначає їх особливе медико-соціальне значення.

Спрямований пошук психофармакологічних засобів значною мірою ускладнюється неможливістю моделювання психопатологічних порушень у тварин в експерименті. Тому пошук психотропних засобів проходить шляхом виявлення у нових хімічних речовинах тих видів фармакологічної активності, які характерні клінічно випробуванним транквілізаторам, нейролептикам, антидепресантам, ноотропам [2].

Мета роботи – вивчення впливу синтезованих сполук похідних 2-(4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)

ацетальдегіду на тривалість тіопентал натрієвого наркозу та встановлення деяких закономірностей залежності «структура – фармакологічна активність» [9].

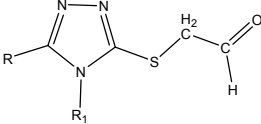
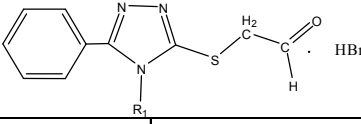
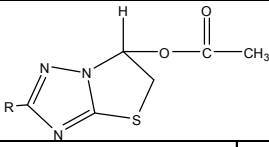
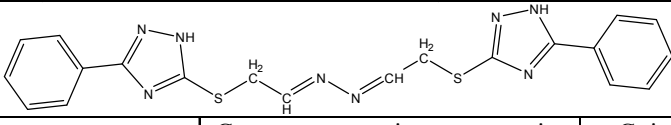
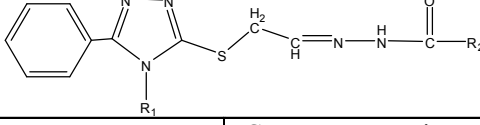
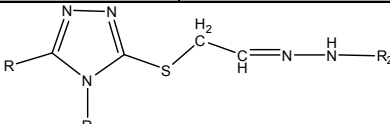
Методи дослідження. Дослідження проводили на кафедрі клінічної фармації, фармако-терапії та управління і економіки фармації факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету. Ми використали антогонізм/синергізм досліджуваних речовин із наркозними речовинами на щурах. Під час дослідження вивчали феномен потенціювання тіопентал-натрієвого (30 мг/кг) наркозу новими похідними 1,2,4-тріазолу.

Об'єктами досліджень обрано 28 нових сполук (табл. 1), похідних 2-(4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду, які були синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Дані сполуки – кристалічні речовини, які не мають запаху, розчинні в воді або органічних розчинниках.

Для досягнення поставленої мети досліди проводили на інтактних білих нелінійних щурах різної статі вагою 90–210 г по 7 тварин в кожній групі. Водну суспензію похідних 1, 2, 4-тріазолу стабілізовану твіном-80 (для не розчинних у воді) та водний розчин (для розчинних у воді) сполук (в дозі 1/10 від LD₅₀ у розрахунок 1 мл розчину/суспензії на 100 г тварини) вводили per os за 1 год до введення тіопенталу натрію. Про час дії тіопентал натрієвого наркозу судили за часом, протягом якого тварина була в боковому положенні, точніше з моменту втрати рефлексу перевертання. Як еталони порівняння використано аміназин та кофеїн-бензоат натрію, які вводили в дозі 10г та 50 мг/кг відповідно [1].

Результати й обговорення. Синтез 2-(4-R₁-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів та їх похідних здійснено за відомими методиками [3, 5-8]. Результати дослідження наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати дослідження взаємодії похідних 2-(4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду з тіопенталом натрію

| № за/п | Сполука | | Середня тривалість сну щурів, $M \pm m$ | | Співвідношення порівняно з контрольною групою, $\Delta \%$ |
|--|-----------------------|----------------|---|--|--|
| 1 | Контроль | | 52,74 \pm 4,533 | | 100 |
| 2 | Аміназин | | 165,93 \pm 22,464 | | 214,63 |
| 3 | Кофеїн-бензоат натрію | | 19,54 \pm 28,773* | | -62,95 |
|  | | | | | |
| № за/п | Сполука | R | R ₁ | Середня тривалість сну щурів, $M \pm m$ | Співвідношення порівняно з контрольною групою, $\Delta \%$ |
| 4 | 1 | - | - | 13,56 \pm 4,444 | -76,28 |
| 5 | 2 | метил | H | 16,04 \pm 3,393 | -71,95 |
|  | | | | | |
| № за/п | Сполука | R ₁ | Середня тривалість сну щурів, $M \pm m$ | Співвідношення порівняно з контрольною групою, $\Delta \%$ | |
| 6 | 3 | H | 57,14 \pm 8,480* | 8,34 | |
|  | | | | | |
| № за/п | Сполука | R | Середня тривалість сну щурів, $M \pm m$ | Співвідношення по порівнянню з контрольною групою, $\Delta \%$ | |
| 7 | 4 | феніл | 12,38 \pm 29,072* | -76,53 | |
| 8 | 5 | метил | 16,31 \pm 13,282 | -72,98 | |
|  | | | | | |
| № за/п | Сполука | | Середня тривалість сну щурів, $M \pm m$ | Співвідношення порівняно з контрольною групою, $\Delta \%$ | |
| 9 | 6 | | 38,08 \pm 4,419 | -36,91 | |
|  | | | | | |
| № за/п | Сполука | R ₁ | R ₂ | Середня тривалість сну щурів, $M \pm m$ | Співвідношення порівняно з контрольною групою, $\Delta \%$ |
| 10 | 7 | H | -CH ₃ | 50,16 \pm 7,238 | -12,25 |
| 11 | 8 | H | -C ₆ H ₅ | 19,47 \pm 18,255* | -63,07 |
| 12 | 9 | H | -3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 93,02 \pm 9,195* | 62,71 |
| 13 | 10 | H | -4-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 15,88 \pm 4,904* | -73,70 |
| 14 | 11 | H | -2-OH-C ₆ H ₄ | 14,62 \pm 1,390 | -72,27 |
| 15 | 12 | H | -5-Br-2-OH-C ₆ H ₃ | 58,85 \pm 3,609 | 2,95 |
| 16 | 13 | феніл | -3-C ₃ H ₄ N | 165,53 \pm 7,983 | 189,55 |
|  | | | | | |

| № за/п | Сполука | R | R ₁ | R ₂ | Середня тривалість сну щурів, M ± m | Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ % |
|--------|---------|-------------------------------------|--|---|--|--|
| 17 | 14 | феніл | H | -C ₆ H ₅ | 33,74 ± 5,951 | -40,98 |
| 18 | 15 | феніл | метил | -C ₆ H ₄ -4-COOH | 144,44 ± 11,617 | 152,66 |
| 19 | 16 | феніл | феніл | -C ₆ H ₄ -4-COOH | 61,90 ± 30,056 | 8,29 |
| 20 | 17 | метил | H | =C-C ₆ H ₄ -3-NO ₂ | 41,38 ± 9,132 | -31,43 |
| 21 | 18 | феніл | H | =C-C ₆ H ₄ -3-NO ₂ | 54,52 ± 31,531 | -9,66 |
| | | | | | | |
| № за/п | Сполука | R ₁ | Середня тривалість сну щурів, M ± m | | Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ % | |
| 22 | 19 | H | 29,12 ± 5,371 | | -49,05 | |
| 23 | 20 | феніл | 40,00 ± 5,257 | | -30,03 | |
| | | | | | | |
| № за/п | Сполука | Середня тривалість сну щурів, M ± m | | | Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ % | |
| 24 | 21 | 74,29 ± 10,748* | | | 40,87 | |
| | | | | | | |
| № за/п | Сполука | R ₁ | R ₂ | Середня тривалість сну щурів, M ± m | Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ % | |
| 25 | 22 | метил | -C ₂ H ₅ | 152,91 ± 5,700* | 189,94 | |
| 26 | 23 | феніл | -C(O)-CH ₃ | 160,27 ± 4,066* | 203,90 | |
| 27 | 24 | феніл | -C(O)-CH ₂ -C ₆ H ₅ | 14,94 ± 9,963 | -73,86 | |
| | | | | | | |
| № за/п | Сполука | R | R ₁ | Середня тривалість сну щурів, M ± m | Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ % | |
| 28 | 25 | - | - | 112,44 ± 19,633* | 113,19 | |
| 29 | 26 | феніл | метил | 20,18 ± 26,277* | -61,73 | |
| 30 | 27 | феніл | феніл | 147,90 ± 15,139 | 180,43 | |
| | | | | | | |
| № за/п | Сполука | Середня тривалість сну щурів, M ± m | | | Співвідношення порівняно з контрольною групою, Δ % | |
| 31 | 28 | 164,81 ± 24,174 | | | 188,29 | |

Примітка. * – результати досліджень порівняно з контролем (p ≤ 0,05)

За результатами наших досліджень (табл. 1) встановлено, що сполука 4 проявляє вираже-

ний антагонізм відносно тіопенталу натрію, сила якого перевищує еталон порівняння кофеїн-

бензоат натрію (-76,53%, $p \leq 0,05$). Серед всіх вивчених речовин необхідно вказати на сполуку 23, яка проявляє високу депримуєчу дію, сила якої наближається до дії аміназину. Ацилювання 2-(4- R_1 -5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів (сполуки 1, 2) практично не впливає на зміну тривалості сну. Цікаво, що отримана галогеноводнева сіль 2-(5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду (сполука 3) значно підвищує депримуєчу дію порівняно з вихідним альдегідом (8,34%, $p \leq 0,05$). Така дія, можливо, зумовлена введенням в молекулу атому бром.

Конденсування вихідних альдегідів із гідратидами кислот (сполуки 7–13) неоднозначно впливає на тривалість барбітурового сну. Так, заміна метильного радикала (сполука 7) на фенільний (сполука 8) у залишках гідратидів кислот призводить до зменшення снодійного ефекту тіопенталу натрію. Зміна положення нітрогрупи при фенільному заміснику також впливає на тривалість сну піддослідних тварин. Зазначимо, що перехід від мета- до параположення нітрогрупи (сполука 9, 10) призводить до зниження депримуєчої дії та появи аналептичного ефекту зі значеннями 62,71 % ($p \leq 0,05$) та -73,70 % ($p \leq 0,05$) відповідно. Введення в молекулу залишку гідратиду саліцилової кислоти (сполука 11), а також атому бром (сполука 12), як і у випадку з галогеноводневою сіллю (сполука 3), призводить до підвищення депримуєчої дії. Поява в молекулі 3-піридинового замісника (сполука 13), також підвищує тривалість сну

до значення 189,55 %. Перехід до гідразонів 2-(4- R_1 -5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів (сполуки 14–18) не дозволяє встановити досить чіткої закономірності впливу структури на біологічну дію. Так, можна констатувати, що заміна фенільного радикала (сполука 16) на метильний (сполука 15) за N_4 атомом тріазолового циклу 4-(2-(2-(4,5-дифеніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етиліден)гідразиніл) бензойної кислоти збільшує час сну тварин до показника 152,66 %.

Відновлення 2-(4- R_1 -5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів до відповідних спиртів (сполуки 25–27) у деяких випадках призводить до появи депримуєчої дії, а заміна гідроксильної групи на атом хлору дещо підвищує цю активність. Етерифікація вищевказаних спиртів етанолом та оцтовою кислотою (сполуки 22, 23) підвищує час сну тварин, проте складний естер фенілоцтвої кислоти (сполука 24), навпаки, призводить до прояву аналептичної дії, сила якої перевищує еталон порівняння кофеїн-бензоат натрію.

Висновки. 1. Проведено первинний скринінг 28 сполук, похідних 2-(4-H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду.

2. Серед досліджених сполук виявлено речовини, аналептична дія яких перевищує еталон порівняння – кофеїн-бензоат натрію (сполуки 1, 2, 4, 5, 8, 10, 11, 24). Сполука 23 за вираженістю своєї дії наближається до еталону порівняння аміназину.

3. Встановлені деякі закономірності впливу структури синтезованих сполук на тривалість тіопентал натрієвого наркозу піддослідних тварин.

Література

1. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 143 с.
2. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О. В. Стефанов. – К. : Авіцена, 2001. – 527 с.
3. Гоцуля А. С. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості S-заміщених 4-(2-метоксифеніл)-5-алкіл(арил)-2H-1,2,4-тріазол-3(4H)-тіонів: дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02 / Гоцуля Андрій Сергійович. – Запоріжжя, 2011. – 230 с.
4. Жариков Н. М. Судебная психиатрия: учебник [для студ. выс. учеб. зав] / Н. М. Жариков, Г. В. Морозов, Д. Ф. Хритинин – М. : НОРМА, 2003. – 528 с.
5. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: дис. ... д-фармац. наук : 15.00.02 / Кныш Евгений Григорьевич. – Харьков, 1987. – 350 с.

6. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: дис. доктора фарм. наук : 15.00.02 / Панасенко Олександр Іванович. – Київ, 2005. – 396 с.
7. Щербина Р. О. Синтез ряду гідразонів, бензиліденгідразонів та гідразинокарботіоамідів 2-(5-R-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Е. Г. Кныш // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 4. – С. 75–79.
8. Щербина Р. О. Синтез та фізико-хімічні властивості в ряду іліденгідратидів 2-(5-R-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Е. Г. Кныш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – XXIII. – С. 86–88.
9. Бакуменко М. Г. Взаимодействие 3-замещенных 1,2,4-триазола с этиминал-натрием и аналептиками / М. Г. Бакуменко // Вісник СумДУ. – 2007. – № 2. – С. 26–31.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(4-Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО) АЦЕТАЛЬДЕГИДА С ТИОПЕНТАЛОМ НАТРИЯ IN VIVO

Р. А. Щербина, Е. С. Пругло, Е. Г. Кныш, А. И. Панасенко

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведено исследование взаимодействия производных 2-(4-Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетальдегида с тиопенталом натрия на продолжительность сна крыс. На основе полученных результатов установлены некоторые закономерности влияния структуры синтезированных соединений на продолжительность сна подопытных животных.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, тиопентал натрия, аминазин, кофеин-бензоат натрия.

INTERACTION OF DERIVATES 2-(4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLTHIO)-ACETALDEHYDE WITH SODIUM THIOPIENTAL IN VIVO

R. O. Shcherbyna, Ye. S. Pruhlo, Ye. H. Knysh, O. I. Panasenko

Zaporizhian State Medical University

Summary: the interaction of 2-(4-H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetaldehyde with sodium thiopental for sleep duration in vivo was investigated. Based on the obtained results, structure-activity relationship on the duration of sleep in experimental animals is established.

Key words: 1,2,4-triazole, sodium thiopental, chlorpromazine, caffeine.