

¹В.В. Парченко, ¹О.І. Панасенко, ¹Є.Г. Книш, ¹О.О. Свінтозельський, ²Б.А. Самура

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ S-ПОХІДНИХ 5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

¹Запорізький державний медичний університет,

²Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: S-похідні 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів протизапальна активність.

Ключевые слова: S-производные 5-(фуран-2-ил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тионов, противовоспалительная активность.

Key words: s-derivatives 1,2,4 - triazole, antiinflammatory activity.

Вивчено протизапальну активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів. Встановлено деякі закономірності відносно будови синтезованих сполук та показників їх протизапальної активності.

Изучена противовоспалительная активность S-производных 5-(фуран-2-ил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тионов. Установлены некоторые закономерности относительно строения исследованных соединений и показателей их противовоспалительной активности.

Antiinflammatory activity of s-derivatives 5-(furan-2-il)-4-R-1,2,4-triazol-3-thions have been studied. Laws concerning a structure of the investigated connections and parameters of their antiinflammatory activity are established.

Аналіз літературних джерел показав, що похідні 1,2,4-триазолів є перспективним класом гетероциклічних систем, які проявляють різні види біологічної активності [3, 4] і на основі яких можна синтезувати потенційно біологічно активні сполуки, що можуть бути основою для створення нових вискоєфективних лікарських засобів. Також слід відзначити, що похідні 1,2,4-триазол-3-тіону є практично нетоксичними або малотоксичними речовинами [1, 2]. Після попереднього вивчення фізико-хімічних властивостей, гострої токсичності та протисудомної дії деяких S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів [5, 6], ми вважали актуальним вивчити протизапальну активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів.

МЕТОЮ нашого **ДОСЛІДЖЕННЯ** на даному етапі було вивчення протизапальної активності S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів, а також встановлення закономірностей відносно будови синтезованих сполук та показників їх протизапальної дії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди проводились на кафедрі клінічної фармакології, фармації та фармакотерапії з курсом косметології Запорізького державного медичного університету і кафедри фармакотерапії Національного фармацевтичного університету. Вивчення протизапальної активності синтезованих сполук проводилось на експериментальних моделях ексудативного асептичного запалення. Ексудативне асептичне запалення викликали у білих пацюків лінії Вістар введенням під апоневроз долонної поверхні задніх кінцівок розчину формаліну. Реєстрація набряку здійснювалася волнометричним методом. Вимір об'єму кінцівки проводилися на 5-ій годині після введення агента, що викликав запальну реакцію. Досліджувану речовину вводили в дозі 1/10 від ЛД₅₀ одноразово за 2 години до ін'єкції формаліну. Контролем слугували інтактні тварини і тварини, яким за годину до уведення формаліну вводили в шлунок бутадіон або індометацин. Водонерозчинні сполуки стабілізувались твіном-80 і вводились через металевий зонд в шлунок. Спостереження проводились через 24 години. Результати наведені в таблицях 1-3.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

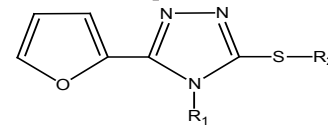
На протизапальну активність 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних значною мірою впливає як наявність і характер замісників по четвертому положен-

ні ядра 1,2,4-триазолу, так природа замісників по атому сірки при C₃-атомі 1,2,4-триазолового циклу.

Встановлено, що вихідні сполуки: 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон(I), 5-(фуран-2-іл)-4--метил-1,2,4-триазол-3-тіон(II), 5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон(III), 5-(фуран-2-іл)-4-(4-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон (IV) не виявляють високої протизапальної дії. По відношенню до бутадіону і індометацину їх активність складає 7,5%, 16,8%, 36% та 20,5% відповідно (табл. 1 – 3).

Таблиця 1

Результати протизапальної активності S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів (Ia – c)

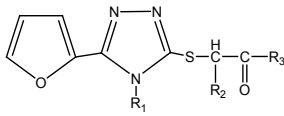


№ п/п	R ₁	R ₂	% активності
Бутадіон			55,2
Індометацин			44,7
Ia	метил	C ₂ H ₅	25,9
Iб	метил	C ₅ H ₁₁ -н	41,0
Iв	метил	C ₈ H ₁₉ -н	28,2
Iг	метил	C ₉ H ₁₉ -н	33,7
Iд	метил	дітиламіноетил гідробромід	24,3
Ie	2-метилфеніл	C ₂ H ₅	41,7
Iж	2-метилфеніл	C ₃ H ₇ -і	35,2
Iз	2-метилфеніл	C ₅ H ₁₁ -н	11,0
Iк	2-метилфеніл	C ₈ H ₁₉ -н	43,7
Iл	2-метилфеніл	C ₉ H ₁₉ -н	15,7
Iм	2-метилфеніл	C ₁₀ H ₂₁	32,2
Iн	2-метилфеніл	циклогексил	32,4
Iо	2-метилфеніл	дітиламіноетил гідробромід	38,2
Iп	2-метилфеніл	п-нітрофеніл	35,4
Iр	2-метилфеніл	2-хіноліл	32,1
Iс	3-метилфеніл	дітиламіноетил гідробромід	32,1



Таблиця 2

Результати протизапальної активності 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів (IIa – н)



№ п/п	R ₁	R ₂	R ₃	% активності
Бутадіон				55,2
Індометацин				44,7
IIa	метил	H	C ₆ H ₅	27,3
IIб	метил	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	21,2
IIв	метил	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	10,4
IIг	2-метилфеніл	H	C ₆ H ₅	32,2
IIд	2-метилфеніл	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	12,5
IIе	2-метилфеніл	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	10,7
IIж	2-метоксифеніл	H	C ₆ H ₅	34,4
IIз	2-метоксифеніл	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	21,2
IIк	2-метоксифеніл	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	17,1
IIл	3-метилфеніл	H	C ₆ H ₅	35,5
IIм	3-метилфеніл	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	32,0
IIн	3-метилфеніл	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	33,3

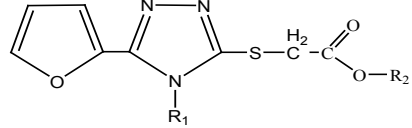
Заміна метилфенільного радикалу в четвертому положенні ядра 1,2,4-тріазолу на метоксифенільний – 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (V) значно підвищує протизапальну активність, яка становить 50,6% і перевищує активність індометацину.

Подовження вуглеводного ланцюга при атомі сірки ядра 1,2,4-тріазолу підвищує протизапальну дію S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів (IIб, IIе, IIк, табл. 1), але ця активність не перевищує активність еталонів порівняння. Щодо протизапальної активності 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів (IIa-н, табл. 2), то слід відзначити, що серед сполук даного класу не виявлено речовин, які наближаються або перевищують активність бутадіону і індометацину. Введення в молекулу 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (V) залишку ацетофенону незначно підвищує активність 2-[5-(фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-фенилетанону (IIж, табл. 2), але різко зменшує активність по відношенню до вихідної сполуки – 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (V).

Подальше моделювання молекул S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів (IIIa-в, табл. 3) – введення залишку ацетатної кислоти по третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу суттєво підвищує протизапальну дію, а для 2-[5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислот (IIIб, табл. 3) активність зростає до рівня бутадіону. Перехід від 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот до водорозчинних сполук - солей 2-[5-

Таблиця 3

Результати протизапальної активності 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот, їх солей та естерів (IIIa – я)



№ сполук	R ₁	R ₂	% активності
Бутадіон			55,2
Індометацин			44,7
IIIa	2-метилфеніл	H	8,1
IIIб	метил	H	54,3
IIIв	3-метилфеніл	H	33,0
IIIг	метил	морфоліній	42,0
IIIд	метил	піперидиній	38,7
IIIе	2-метилфеніл	Na	29,0
IIIж	2-метилфеніл	K	33,3
IIIз	2-метилфеніл	NH ₄	33,7
IIIк	2-метилфеніл	H ₃ NCH ₃	38,8
IIIл	2-метилфеніл	H ₂ N(CH ₃) ₂	27,7
IIIм	2-метилфеніл	NN(C ₂ H ₅) ₃	19,5
IIIн	2-метилфеніл	діетиламіноетанол	33,7
IIIо	2-метилфеніл	морфоліній	32,5
IIIп	2-метилфеніл	піперидиній	32,1
IIIр	3-метилфеніл	Na	6,3
IIIс	3-метилфеніл	K	30,8
IIIт	3-метилфеніл	NH ₄	38,4
IIIу	3-метилфеніл	H ₃ NCH ₃	23,2
IIIф	3-метилфеніл	H ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	28,6
IIIх	3-метилфеніл	NN(C ₂ H ₅) ₃	18,8
IIIц	3-метилфеніл	морфоліній	22,0
IIIч	3-метилфеніл	піперидиній	29,1
IIIш	2-метилфеніл	CH ₃	34,1
IIIю	2-метилфеніл	C ₃ H ₇ -н	28,6
IIIя	2-метилфеніл	C ₄ H ₉	39,3

(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот з органічними та неорганічними основами (IIIг – IIIч, табл. 3) не впливає на підвищення протизапальної активності. Що стосується морфоліній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату (IIIг), то його протизапальна дія приближується до активності індометацину.

Етеріфікація 2-[5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислот (IIIа, табл. 3) метиловим (IIIш, табл. 3), пропиловим (IIIю, табл. 3), бутиловим спиртами (IIIя, табл. 3) завжди призводить до підвищення протизапальної активності. Збільшення числа атомів вуглецю в залишку спирту отриманих естерів суттєво не призводить до підвищення досліджуваної фармакологічної активності. Амід 2-[5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти (VI), амід 2-[5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти (VII), амід 2-[5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-



ілтїо]ацетатної кислоти (VIII) та амід 2-[5-(фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти (IX) мають помірну протизапальну активність. Встановлено, що заміна карбоксильної групи в молекулі 2-[5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти (IIIa, *табл. 3*) на амідну групу призводить до різкого підвищення активності речовини (VII) до рівня протизапальної дії індометацину.

ВИСНОВОК

Досліджено протизапальну активність 62 сполук – S-похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, серед яких знайдені сполуки, що перевищують активність індометацину при формаліновій моделі ексудативного запалення. Встановлено закономірності відносно будови речовин даного класу і протизапальної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Каплаушенко А.Г.* Будова та протизапальна активність аміно- і тіо- похідних 1,2,4-тріазолу // *Зап. мед. журн.* - 2007. - № 6/2007(45). - С. 120-124.

2. *Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. та ін.* Гостра токсичність 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних // *Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики* - 2007. - № 20. - С. 70-78.

3. *Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. та ін.* Пошук біологічно активних сполук серед 4-моно та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних // *Фармац. часопис* - 2007. - № 1. - С. 32-35.

4. *Панасенко О.І.* Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: Дис. доктора фармац. наук. - К., 2005. - 396 с.

5. *В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш.* Фізико-хімічні властивості та гостра токсичність похідних 3-ацїлалкілтіо-1,2,4-тріазолів // *Фармацевтичний часопис*. - Тернопіль, 2007. - Вип 2 (2). - С. 41-43.

6. Синтез, фізико-хімічні властивості та протисудомна активність 2-[5-(фуран-2-іл)-4R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів / *Парченко В.В., Книш Є.Г., Панасенко О.І., Самура І.Б., Літовченко А.Л., Самура Б.А.* // *Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст.* — Запоріжжя, 2007. — Вип. XX, — С. 150-154

Відомості про авторів:

Парченко Володимир Володимирович, к. фарм. н., старший викладач кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

Панасенко Олександр Іванович, д. фарм. н., професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

Книш Євген Григорович, д. фарм. н., професор, завідувач кафедри УЕФ ЗДМУ.

Свінтозельський Олександр Олексійович, асистент кафедри клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії з курсом косметології ЗДМУ.

Самура Борис Андрійович, д. фарм. н., професор, завідувач кафедри фармакотерапії НФаУ.

Адреса для листування:

Парченко Володимир Володимирович. 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, кафедра токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ, тел. (0612) 34-22-61.