

## АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ S-ПОХІДНИХ 5-ГЕТЕРИЛ-4-(R-АМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

**Ключові слова:** похідні 1,2,4-триазолу, аналгетична активність, фізико-хімічні властивості

Практично кожна людина в сучасному суспільстві зустрічалась з болем різного генезу. До появи сучасних аналгетиків для полегшення больових відчуттів використовували народні засоби, наприклад під час проведення операцій їх тамували алкоголем, скополаміном, опієм, індійською коноплею. Аналгетики здатні тимчасово зняти не тільки біль, але і жар, м'язову напругу. Причому аналгетики не впливають на причину нездужання, а лише полегшують стан людини, якщо біль нестерпний або порушує її життєвий ритм. Існуючі аналгетичні засоби (диклофенак, індометацин, ібупрофен та ін.) [4] у зв'язку з високою ульцерогенністю, нефро-, гепато-, гемотоксичністю не завжди задовольняють лікарів та їх пацієнтів. Отже, одним з завдань сучасної фармацевтичної науки є створення нових високоефективних та малотоксичних лікарських засобів, які проявляють аналгетичну активність. В цьому плані перспективним є синтез нових похідних 1,2,4-триазолу, які проявляють діуретичну, противірусну, гіполіпідемічну, нейролептичну та інші види активностей [1, 3, 5–7].

**Метою** нашої роботи було вивчення аналгетичної дії S-похідних 5-гетерил-4-(R-аміно)-1,2,4-триазол-3-тіолів.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єкти дослідження – S-похідні 5-гетерил-4-(R-аміно)-1,2,4-триазол-3-тіоли.

Вивчення аналгетичної активності синтезованих сполук було здійснено в дослідах на білих нелінійних щурах (по 7 тварин у кожній групі) масою 190–250 г на моделі «оцтовокислих корчів», які моделювали внутрішньоочередним введенням розчину 0,6% кислоти оцтової в дозі 0,1 мл на 10 г маси тіла тварини. Підрахунок кількості корчів здійснювали упродовж 30 хв, через 20 хв після внутрішньоочередного введення розчину 0,6% кислоти оцтової. Досліджувані сполуки вводили у вигляді водної суспензії, що була стабілізована твіном-80, внутрішньоочередно за 10 хв до введення розчину 0,6% кислоти оцтової.

Аналгетичну активність досліджуваних похідних 1,2,4-триазолу оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин порівняно з контрольною та розраховували за формулою:

$$AA = \frac{A_k \text{ та } A_d}{A_k} \times 100\%$$

де AA - аналгетична активність, %;

$A_k$  та  $A_d$  – середня кількість корчів у тварин контрольної та дослідної групи.

Статистичне оброблення результатів виконували за допомогою методів параметричної статистики (t-критерію Стьюдента).

Препаратом порівняння слугував Анальгін [2].

### Результати дослідження та обговорення

Дослідження аналгетичної активності похідних 5-гетерил-4-(R-аміно)-1,2,4-

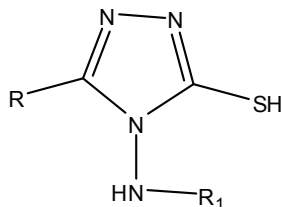
триазол-3-тіолів свідчить, що дані сполуки виявляють аналгетичну активність в інтервалі 25,13-49,20% ( $P < 0,05$ ). Найбільш виражену аналгетичну активність виявляє калій 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (сполука 4), що містить по  $C_5$ -вуглецевому атому 1,2,4-триазолового циклу піридин-3-ільний замісник, 4-хлорбензильний замісник, сполучений з аміногрупою по  $N_4$ -атому.

Помірну аналгетичну активність виявляють сполуки 2, 5–8 в інтервалі 25,13–35,17% ( $P < 0,05$ ). Серед них суттєвий аналгетичний ефект виявляв магній 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (сполука 5), що містить піридин-3-ільний радикал, заміна якого на піридин-4-ільний та заміна катіону магнію на катіон феруму (III) супроводжувалась зменшенням дії до 25,13%. Введення катіонів моноетаноламонію та диметиламонію в 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат призводить до підвищення активності відповідно до 32,62% та 33,69%.

Високу аналгетичну активність (46,52%) виявляє 4-(фуран-2-ілметиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол (сполука 1), що перевищує активність Анальгіну.

Т а б л и ц я 1

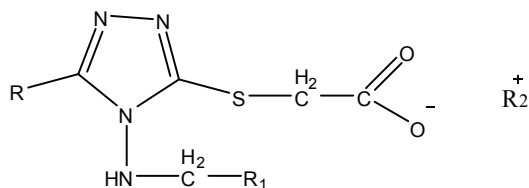
**S-похідні 5-R-4-(R<sub>1</sub>-аміно)-1,2,4-триазол-3-тіолів**



№ сполуки	R	R <sub>1</sub>
1	піридин-4-іл	фуран-2-ілметил
2	піридин-4-іл	фуран-2-ілметилен

Т а б л и ц я 2

**Похідні солей 2-((4-(R<sub>1</sub>-аміно)-5-R-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот**



№ сполуки	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
3	піридин-3-іл	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl	H
4	піридин-3-іл	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl	K
5	піридин-3-іл	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl	½ Mg
6	піридин-4-іл	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl	диметиламін
7	піридин-4-іл	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl	моноетаноламін
8	піридин-4-іл	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl	1/3 Fe

## Аналгетична активність S-похідних 5-гетерил-4-(R-аміно)-1,2,4-триазол-3-тіолів

№ з/п	Сполука/ група	Середня кількість «корчів», $M \pm m$	P	Аналгетична активність, %
1	Контроль (1 день)	28,43 $\pm$ 1,378	–	0
2	Анальгін	18,00 $\pm$ 2,312	0,006092	36,68
3	2	19,86 $\pm$ 1,866	0,032428	30,14
4	5	18,43 $\pm$ 2,222	0,022603	35,17
5	Контроль (2 день)	26,71 $\pm$ 1,777	–	0
6	1	14,29 $\pm$ 0,845	0,000398	46,52
7	3	16,57 $\pm$ 2,496	0,012935	37,97
8	4	13,57 $\pm$ 1,828	0,001316	49,20
9	6	17,71 $\pm$ 2,027	0,012437	33,69
10	7	18,00 $\pm$ 1,930	0,012738	32,62
11	8	20,00 $\pm$ 2,277	0,05303	25,13

Встановлено деякі закономірності щодо залежності аналгетичної активності від хімічної структури досліджуваних сполук. Так, введення по 5 положенню піридин-3-ільного замісника призводить до підвищення аналгетичної активності (сполуки 3–5). Заміна катіону калію на катіон магнію в молекулі 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату призводить до зниження активності.

Таким чином, заміна піридин-3-ільного замісника на піридин-4-ільний в 5 положенні молекули 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5R-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату призводить до зниження аналгетичної активності (сполуки 6–8). Введення катіонів диметиламонію та моноетаноламонію в молекулу 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату призводить до підвищення активності (сполуки 6, 7).

Введення сполученого з аміногрупою фуран-2-ілметилового радикалу в молекулу 4R-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу призводить до підсилення аналгетичного ефекту (сполука 2). Відновлення азометинової групи 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу спричинює активність, яка перевищує активність Анальгін (сполука 1).

Виявлено калій 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що виявляє високу аналгетичну активність та може бути використаний для подальшого поглибленого вивчення як потенційний аналгетичний лікарський засіб.

**В и с н о в к и**

1. Результати експериментальних досліджень *in vivo* свідчать, що сполуки – похідні 5-гетерил-4-(R-аміно)-1,2,4-триазол-3-тіолів – виявляють аналгетичну активність.

2. Найбільш виражену аналгетичну дію виявляє калій 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, активність якого перевищує дію відомого еталонного препарату Анальгін на 12,52%.

**Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Самура И. Б., Панасенко А. И., Самура Б. Б. и др. Антифибрилляторная активность 3,4-дизамещенных 5-фурил-1,2,4-триазола / Ліки – людині. Матеріали XXVII науково-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2011. – С. 373–377.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

3. Пругло Є. С., Білай І. М., Каплаушенко А. Г. та ін. Експериментальне вивчення гіпохолестеринемічної дії деяких заміщених 1,2,4-триазолу // Запорозж. мед. журн. – 2009. – Т. 11, № 2 – С. 103–106.

4. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 2010. – 1216 с.

5. Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. та ін. Нейротропна активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів // Фармац. часопис. – 2009. – Вип 3 (9). – С. 34–37.

6. Щербина Р. О., Парченко В. В., Павлов С. В. та ін. Нейропротективна активність S-похідних 1,2,4-триазолу // Запорозж. мед. журн. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 94–97.

7. Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. та ін. Протизапальна активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів // Там само. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 100–102.

Надійшла до редакції 10. 12. 2012.

*А. А. Сафонов, Е. С. Пругло, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш*  
*Запорожский государственный медицинский университет*

#### АНАЛГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ S-ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГЕТЕРИЛ-4-(R-АМИНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

**Ключевые слова:** производные 1,2,4-триазола, анальгетическая активность, физико-химические свойства

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Изучена анальгетическая активность S-производных 5-гетерил-4-(R-амино)-1,2,4-триазол-3-тиолов. Установлено, что исследуемые соединения проявляют анальгетическую активность и некоторые превышают эталон сравнения Анальгин. Установлена взаимосвязь между химической структурой и биологической активностью исследуемых соединений.

*А. А. Safonov, E. S. Pruglo, O. I. Panasenko, E. G. Knysh*  
*Zaporizhzhia state medical university*

#### ANALGESIC ACTIVITY OF S-DERIVATIVES OF 5-HETERYL-4-(R-AMINO)-1,2,4-TRIAZOL-3-THIOL

**Key words:** 1,2,4-triazole, analgesic activity, physico-chemical properties

#### А B S T R A C T

Studied the analgesic activity of S-derivatives of 5-heteryl-4-(R-amino)-1,2,4-triazole-3-thiols. It is established that the investigated compounds exhibit analgesic activity, and some exceed the standard of comparison analgin. Establishing the link between chemical structure and biological activity of the compounds.

*Електронна адреса для листування з авторами: safon077@mail.ru*