

**ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ S-ПОХІДНИХ 5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ**

**Ключові слова:** S-похідні 5-(фуран-2-іл)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіонів, протисудомна активність, закономірності «будова–дія»

Джерела літератури свідчать, що синтез біологічно активних сполук у ряду фуранпохідних 1,2,4-триазол-3-тіонів є перспективним напрямом хімії гетероциклічних сполук [1, 2]. Учені стверджують, що цей клас синтетичних речовин привабливий для пошуку нових молекул із різними властивостями [3, 4]. Безумовно, сучасна медицина потребує впровадження нових вітчизняних ліків, які, по-перше, є малотоксичними, по-друге, ефективними та в комплексі можуть становити гідну конкуренцію дорогим імпортованим препаратам [5, 6].

Стосовно пошуку нових сполук із протисудомними властивостями, слід відзначити актуальність та перспективність цього напрямку, тому що багато ліків, які на сьогодні застосовують у медичній практиці саме за цими показаннями до застосування, мають низку небажаних побічних ефектів. Протисудомні засоби – лікарські препарати, здатні попереджати або купірувати напади судом різного походження. Сьогодні термін «протисудомні засоби» зазвичай застосовують відносно лікарських препаратів, які використовують для попередження різних виявів епілепсії (протиепілептичні засоби).

Таким чином, метою роботи було дослідити протисудомну активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіонів, використовуючи попередні результати теоретичного комп'ютерного прогнозування, та встановити певні закономірності між будовою синтезованих сполук та показниками протисудомної дії.

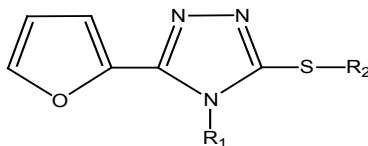
**Матеріали та методи дослідження**

Щодо методів синтезу відповідних S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіонів, їхні фізико-хімічні константи наведено у роботі [6]. Для інтерпретації результатів дослідження фармакологічної активності та вирішення питання стосовно детального встановлення закономірностей між хімічною будовою синтезованих сполук та їхньою фармакологічною активністю, структурні формули найбільш перспективних сполук для вивчення протисудомної дії подано в таблицях (табл. 1–5).

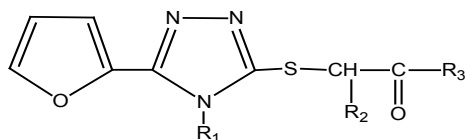
Під час аналізу результатів комп'ютерного прогнозування фармакологічної активності нашу увагу привернули деякі речовини в ряді 5-фуранзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів, які теоретично можуть виявити протисудомну активність [7]. Наведені сполуки належать до різних класів похідних 5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіону та за класифікацією Сидорова є малотоксичними речовинами.

У подальшому для зазначених сполук було досліджено протисудомну активність. Для експерименту відібрано 18 сполук різних класів (табл. 1–5).

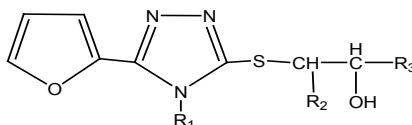
Т а б л и ц я 1

**S-Похідні 5-(фуран-2-іл)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіонів**

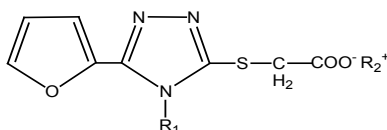
№ сполуки	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
2.12	H	Етиламіно гідробромід
2.13	H	Діетиламіноетил гідрохлорид
2.22	Феніл	Циклогексил

2-[5-(Фуран-2-іл)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанони

№ сполуки	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
2.26	H	H	Феніл
2.28	H	H	4-Хлорфеніл
2.29	H	H	4-Гідроксифеніл
2.30	H	H	4-Нітрофеніл
2.31	H	Феніл	Феніл
2.32	Феніл	H	4-Хлорфеніл
2.33	Феніл	H	4-Нітрофеніл

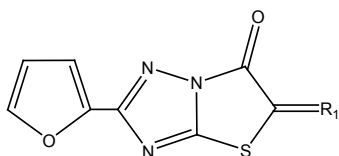
2-[5-(Фуран-2-іл)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетаноли

№ сполуки	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
2.36	H	H	4-Хлорфеніл
2.41	Феніл	H	4-Нітрофеніл
2.42	Феніл	Феніл	Феніл

Солі 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатних кислот

№ сполуки	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> <sup>+</sup>
3.16	H	H <sub>3</sub> NCH <sub>3</sub>
3.22	H	Морфоліній
3.23	H	Піперидиній

## 2-(Фуран-2-іл) 5-ілідентіазоло-(3,2-в)-1,2,4-триазол-6(5Н)-они



№ сполуки	R <sub>1</sub>
3.55	CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-4
3.62	CHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -3,4

Вивчення протисудомної активності S-похідних 5-(фуран-2-іл)-2Н-1,2,4-триазол-3-тіону та 5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону виконано за тестом взаємодії із засобами, які збуджують центральну нервову систему.

Досліди здійснювали на інтактних білих щурах лінії Вістар масою 150–180 г, по п'ять тварин у кожній групі. Як моделі використовували коразоліндуковані судоми, які спричинювали підшкірним введенням коразолу в дозі 100 мк/кг [8]. Далі тварин вміщували в індивідуальні прозорі плексигласові камери і спостерігали за ними впродовж однієї години. Реєстрували шість показників судом: латентний період, кількість тварин із генералізованими клонічними або тоніко-клонічними судомами в групі, кількість тварин з тонічною екстензією, летальність та тривалість життя.

Досліджувані сполуки вводили у вигляді 3–5%-ї водної суспензії, стабілізованої полісорбатом-80, внутрішньоочеревинно за 30 хв до підшкірного введення коразолу. Критерієм оцінки протисудомної активності слугували зміни латентного періоду нападу судом та їхня тривалість.

### Результати дослідження та обговорення

Протисудомну активність досліджуваних речовин порівнювали з еталонними препаратами Мідокалмом (Гедеон Ріхтер, Угорщина) та Фенобарбіталом (ТОВ Асфарма, Росія). Одержані результати наведено в табл. 6.

Таблиця 6

#### Протисудомна активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіонів на моделі коразолових судом у щурів (n = 5)

Сполука	Доза мг/кг	Коразол, 100 мк/кг			
		латентний період, хв	тривалість судом, хв	ефект взаємодії	летальних випадків, %
Мідокалм	10,0	7,1 ± 0,34	4,1 ± 0,09	+++	0
Фенобарбітал	10,0	6,8 ± 0,28	4,3 ± 0,13	+++	0
Контроль	–	4,9 ± 0,17	5,1 ± 0,14	---	60
2.12	10,4	5,4 ± 0,35	4,1 ± 0,22	+	20
2.13	10,8	3,3 ± 0,22	7,3 ± 0,34	--	60
2.22	11,6	3,6 ± 0,13	7,2 ± 0,13	--	40
2.26	10,2	3,1 ± 0,21	7,4 ± 0,29	--	40
2.28	11,4	5,4 ± 0,34	3,9 ± 0,33	+	20
2.29	10,7	5,7 ± 0,24	3,7 ± 0,14	+	20
2.30	11,8	3,7 ± 0,39	7,4 ± 0,14	-	20
2.31	12,9	8,2 ± 0,24	3,3 ± 0,28	+++	0
2.32	14,3	8,6 ± 0,82	3,1 ± 0,12	+++	0
2.33	14,5	3,1 ± 0,45	8,5 ± 0,24	--	40
2.36	11,5	5,9 ± 0,36	4,4 ± 0,11	+	20
2.41	14,5	3,1 ± 0,41	9,4 ± 0,23	--	40
2.42	15,7	6,2 ± 0,29	3,7 ± 0,12	+	20
3.16	9,1	4,5 ± 0,22	7,2 ± 0,29	--	40
3.22	11,1	4,1 ± 0,23	8,3 ± 0,24	--	40
3.23	11,1	7,8 ± 0,25	3,6 ± 0,16	++	0
3.55	11,7	4,8 ± 0,15	7,4 ± 0,13	-	20
3.62	12,7	6,6 ± 0,49	3,5 ± 0,12	++	0

Примітка: + слабкий ефект, ++ антисудомна дія, +++ виражена антисудомна дія, ++++ повний захист від судом, - відсутність антисудомної дії, -- клонічні судоми, --- виражені клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік та чіткою фазою екстензії, ---- клоніко-тонічні судоми із летальним випадком.

Результати експерименту свідчать, що серед 2-[5-(фуран-2-іл)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанолів дві сполуки мають слабку протисудомну дію (2.36, 2.42, табл. 6). Аналогічний ефект простежується у 2-[5-(фуран-2-іл)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів (2.28, 2.29, табл. 6). Підвищення розчинності сполуки у воді (3.23, табл. 6) та перехід до 2-(фуран-2-іл)-5-ілідентіазоло-(3,2-в)-1,2,4-триазол-6(5H)-онів (3.62, табл. 6) призводить до незначного збільшення активності. Однак введення до молекули 2-[5-(фуран-2-іл)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанону додатково ароматичної групи по четвертому положення ядра 1,2,4-триазолу та заміна 4-гідроксифенільного замісника на 4-хлорфенільний призводить до різкого підвищення активності, виявляючи при цьому виражену протисудомну дію (2.31, 2.32, табл. 6). Так, на фоні введення 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-(4-хлорфенілетанону) (2.32) латентний період нападу судом під дією коразолу збільшується на 75,5% (P < 0,05), а тривалість судом скорочується на 39,2% (P < 0,05), що свідчить про нейропротекторну та мембраностабілізуючу дію цієї сполуки. Препарати порівняння Мідокалм та Фенобарбітал збільшують латентний період наступу судомних реакцій на 44,9% і 38,7% (P < 0,05), а тривалість судом скорочувалась на 19,6% і 15,7% (P < 0,05) відповідно.

Введення до молекули кетону 4-нітрофенільного замісника спричинює різке зменшення активності (2.30, табл. 6).

### **В и с н о в о к**

На підставі експериментальних досліджень встановлено, що дві сполуки мають протисудомну активність та за силою фармакологічного ефекту аналогічні Мідокалму. Встановлено, що проти судомна активність 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-(4-хлорфенілетанон) перевищує таку препаратів порівняння Мідокалм та Фенобарбітал в 1,23 та 1,27 рази відповідно на коразоловій моделі судом у шурів. Також для деяких класів 5-фуранпохідних 1,2,4-триазол-3-тіонів встановлені певні закономірності «будова–дія».

### **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Білай І. М., Михайлюк Є. О., Каплаушенко А. Г. та ін. Порівняльна оцінка залежності фармакологічної дії від хімічної будови похідних 1,2,4-триазолу // Фармац. журн. – 2012. – № 3. – С. 75–80.
2. Білай І. М., Галушко А. Ю., Гнітько І. В. та ін. Гіполіпідемічна активність деяких похідних 1,2,4-триазолу // Акт. питання фармац. мед. науки і практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 15–17.
3. Пархоменко Л. І., Аль Нурі Ахмед, Єршова Н. А. та ін. Вплив похідних триазолінового ряду на інкубацію, морфологічні показники крові та продуктивність курчат-бройлерів / Сб. науч. трудов «Современные проблемы и пути их решения в науке, транспорте, производстве и образовании – 2013». – Одесса, 2013. – Т. 46. – С. 47–53.
4. Білай І. М., Михайлюк Є. О., Парченко В. В. та ін. Середньоефективна доза 4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу при експериментальному гепатиті // Запороз. мед. журн. – 2014. – № 2 (83). – С. 100–102.
5. Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів. Дис. ... д-ра фарм. наук. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
6. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять ядро фурану. Дис. ... канд. фарм. наук. – Київ, 2006. – 207 с.
7. Гоцуля А. С., Каплаушенко А. Г., Парченко В. В. та ін. Комп'ютерне прогнозування можливих видів біологічної активності S-похідних 1,2,4-триазолу // Запороз. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 122–124. 7
8. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних проти судомних препаратів. Метод. Рекомендації / Під ред. акад. М. Я. Головенко, проф. Л. О. Громова. – К. ДФЦ МОЗ України, 2003. – 46 с.

Надійшла до редакції 16. 12. 2015.

*В. В. Парченко*

*Zaporozhskiy gosudarstvennyy meditsynskiy universitet*

#### ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ S-ПРОИЗВОДНЫХ 5-(ФУРАН-2-ИЛ)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ

**Ключевые слова:** S-производные 5-(фуран-2-ил)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тионов, противосудорожная активность, закономерности «строение–действие»

#### АННОТАЦИЯ

Среди огромного количества лекарственных препаратов, зарегистрированных в Украине, противосудорожные средства занимают особое место. Их в основном применяют для купирования эпилептических припадков разной этиологии. Наряду с основным фармакологическим действием у лекарственных средств этой группы наблюдается ряд нежелательных побочных эффектов. Поэтому вопрос поиска новых биологически активных молекул, обладающих низкой токсичностью с минимальным побочным действием, необходимых для дальнейшего практического внедрения в медицинскую практику, остается актуальным и на сегодняшний день.

Целью представленной работы явилось изучение противосудорожной активности S-производных 5-(фуран-2-ил)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тионов.

Изучение противосудорожной активности S-производных 5-(фуран-2-ил)-2H-1,2,4-триазол-3-тионов и 5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-тионов осуществляли по тесту взаимодействия со средствами, которые возбуждают центральную нервную систему. Данные теоретического компьютерного прогноза свидетельствуют о перспективности поиска соединений именно среди представленных классов. Критерием оценки противосудорожной активности служили изменения латентного периода приступа судорог и их продолжительность. Эталонными препаратами выступали Мидокалм и Фенобарбитал.

Среди изученных веществ два соединения обладают наивысшей активностью, которая по своей силе эквивалентна активности препаратов сравнения. Также следует отметить 2-[5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-1-(4-хлорфенилетанон), активность которого превышает активность Мидокалма и Фенобарбитала в 1,23 та 1,27 раза соответственно на коразоловой модели судорог у крыс. Для некоторых классов 5-фуранпроизводных 1,2,4-триазол-3-тионов установлены закономерности «строение–действие».

*V. V. Parchenko*

*Zaporizhzhia State Medical University*

#### ANTICONVULSANT ACTIVITY OF 5-(FURAN-2-YL)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE S-DERIVATIVES

**Key words:** S-derivatives of 5-(furan-2-yl)-4R<sub>1</sub>-1,2,4-triazole-3-thiones, anticonvulsant activity, the «structure–action» patterns

#### ABSTRACT

Among the huge number of drugs registered in Ukraine anticonvulsants occupy a special place. They are mainly used for the relief of different etiology seizures. Along with the principal pharmacological action of drugs in this group there were exhibited a number of unwanted side effects. Therefore the question of the searching for new biologically active molecules, remains relevant today and is necessary for the further practical introduction into medical practice.

The purpose of our work was to study the anticonvulsant activity of 5- (furan-2-yl) -4R<sub>1</sub>-1,2,4-triazole-3-thione S-derivatives.

The anticonvulsant activity study of the 5-(furan-2-yl)-2H-1,2,4-triazole-3-thione S-derivatives and 5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiones were conducted on the test of interaction with agents that stimulate the central nervous system. The theoretical computer predictions indicate the prospects in searching among the represented compounds classes. The criteria for assessing anticonvulsant activity were the changings in attack seizures latency and their duration. Reference drugs were Mydocalmum and Phenobarbital. Among the studied substances two compounds had the highest activity which is equivalent in strength to the activity of reference drugs.

Two compounds among the studied substances have the highest activity which is equivalent in strength to Mydocalm activity/ Also 2-[5-(furan-2-yl)-4-fenil-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio]-1-(4-chlorfeniletanon) must be noted, whose activity exceeds the activity of Phenobarbitalum and Midokalm in 1,23 and 1,27 times respectively on korazol model of seizures in rats. For some classes of 1,2,4-triaxole-3-thione 5-furanderivatives there were established structure–action patterns.

*Електронна адреса для листування з автором: [parchenko@ukr.net](mailto:parchenko@ukr.net)*