



Дослідження аналгетичної дії похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Д. М. Данільченко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ядро 1,2,4-тріазолу є об'єктом пильної уваги широкого кола науковців завдяки ряду унікальних властивостей. Аналізуючи відомості фахової літератури, слід відзначити наявність великої кількості інформації, що присвячена аналгетичній активності похідних 1,2,4-тріазолу. Отже, пошук нових перспективних молекул серед похідних 1,2,4-тріазолу, які надалі можуть бути використані як об'єкти для створення потенційних аналгетичних засобів, залишається актуальним, має теоретичне та практичне значення.

Мета роботи – дослідити аналгетичну активність ряду нових похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, у деяких випадках простежити взаємозв'язок між активністю та будовою сполук.

Матеріали та методи. Дослідження нових похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів на центральний компонент ноцицептивної системи виконали за загальновідомою методикою «оцтовокислих корчів». Препарат порівняння анальгін і досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно як тонкодисперсну водну суспензію. Контрольна група щурів отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки та ізотонічний розчин натрію хлориду вводили в дозі 1/10 від LD_{50} .

Результати. Тільки деякі зі сполук, для яких вивчали аналгетичну активність, за дією наближаються до еталона порівняння, решта виявились малоактивними. Для 14 речовин, що дослідили, встановлено ряд закономірностей, які можна надалі застосовувати для цілеспрямованого синтезу нових молекул.

Висновки. Уперше для нових 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів дослідили аналгетичну активність. Встановили, що більшість сполук мають помірну активність. Виражений аналгетичний ефект, який за показниками наближався до еталонного препарату, мають натрій 2-((5-фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат і метиламоній 2-((5-фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат. Визначили окремі закономірності впливу замісників на показники аналгетичної активності.

Исследования анальгетического действия производных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов

Д. М. Данильченко

Ядро 1,2,4-триазола – объект пристального внимания широкого круга ученых благодаря ряду уникальных свойств. Анализируя данные специализированной литературы, следует отметить наличие большого количества информации, посвященной анальгетической активности производных 1,2,4-триазола. Поиск новых перспективных молекул среди производных 1,2,4-триазола, которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве объектов для создания потенциальных анальгетических средств, остается актуальным, имеет теоретическую и практическую значимость.

Цель работы – исследовать анальгетическую активность ряда новых производных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов, в некоторых случаях проследить взаимосвязь между активностью и структурой соединений.

Материалы и методы. Исследования новых производных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов на центральный компонент ноцицептивной системы выполнили по общеизвестной методике «уксуснокислых корчей». Препарат сравнения анальгин и исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в виде тонкодисперсной водной суспензии. Контрольная группа крыс получала изотонический раствор натрия хлорида. Исследуемые соединения и изотонический раствор натрия хлорида вводили в дозе 1/10 от LD_{50} .

Результаты. Лишь некоторые из соединений, для которых изучали анальгетическую активность, по действию приближаются к препарату сравнения, остальные соединения оказались малоактивными. Для 14 исследованных веществ установлен ряд закономерностей, которые можно в дальнейшем использовать для целенаправленного синтеза новых молекул.

Выводы. Впервые для новых 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов исследована анальгетическая активность. Установлено, что большинство соединений проявляют умеренную активность. Выраженный анальгетический эффект, который по показателям приближался к эталонному, отмечен у натрий 2-((5-фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145230>

УДК: 615.31'792'722.015:615.212.015
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145230

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 302–305

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, аналгетична активність.

E-mail: dmitrijdanielchenko@gmail.com

Надійшла до редакції: 20.08.2018 // Після доопрацювання: 05.09.2018 // Прийнято до друку: 11.09.2018

и метиламоний 2-((5-фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата. Установлены некоторые закономерности влияния заместителей на показатели анальгетической активности.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, анальгетическая активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 302–305

The study of analgesic effect of 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thion derivatives

D. M. Danilchenko

Introduction. The nucleus of 1,2,4-triazole is the subject of close attention from a wide range of scientists because of numerous unique properties. Analyzing literary sources, it should be noted that there is a large amount of information devoted to the study of analgesic activity of 1,2,4-triazole derivatives. Consequently, the search for new promising molecules among derivatives of 1,2,4-triazole, which may later be used as objects for the creation of potential analgesic agents, remains relevant, has theoretical and practical significance.

The purpose of our work was to investigate the analgesic activity of 14 new derivatives of 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols, in some cases, to trace the relationship between the activity of compounds and their structure.

Materials and methods. Studying of new derivatives of 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thion on the central component of the nociceptive system was carried out on the model of "acetic acid convulsions" according to a well-known technique.

Experimental part. The Analgin and the test substances were administered intraperitoneally in the form of an aqueous suspension. Control group of rats was administered with isotonic sodium chloride solution. The studied compounds and isotonic sodium chloride solution were administered at a dose of 1/10 of LD₅₀.

Results. Among the compounds that were studied only some of them were close to the results of Analgin, other compounds showed lower activity. But among the 14 substances that were studied, some regularities have been noticed which can be applied for further purposeful synthesis of new molecules.

Conclusions. For the first time, analgesic activity was studied for new 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione. It was found that most compounds exhibit moderate activity. The pronounced analgesic effect, which approximated to the reference drug, is attributed to the sodium salt of 2-((5-furan-2-yl)-4-амино-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат and methylammonium 2-((5-furan-2-yl)-4-амино-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат. Some dependences of the substituents influence on the parameters of analgesic activity were established.

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

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 302–305

Важливим внеском у розвиток сучасної хімії гетероциклічних сполук є наукові досягнення вітчизняних учених, які протягом десятиліть займаються дослідженнями системи 1,2,4-тріазолу. Ядро 1,2,4-тріазолу – об'єкт пильної уваги великого загалу науковців завдяки ряду унікальних властивостей. Моделювання гетероциклу 1,2,4-тріазолу шляхом приєднання різних функціональних замісників призводить до утворення нових перспективних сполук, що необхідні для наступних хімічних перетворень, вивчення біологічних властивостей, встановлення різних закономірностей. Наукові публікації останніх років доводять актуальність і перспективність досліджень похідних 1,2,4-тріазолу, котрі містять залишки гетероциклічної системи фурану й аміногрупи як типові фармакофори. Автори довели: активний «симбіоз» 1,2,4-тріазолу, фурану, аміногрупи в одній молекулі позитивно впливає на властивості нових речовин [1,2].

Аналізуючи відомості фахової літератури, відзначимо наявність великої кількості інформації, що присвячена анальгетичній активності похідних 1,2,4-тріазолу [3]. Отже, пошук нових перспективних молекул серед похідних 1,2,4-тріазолу, які надалі можуть бути використані як об'єкти для створення потенційних анальгетичних засобів, залишається актуальним, має теоретичне та практичне значення [4,5].

Мета роботи

Дослідити анальгетичну активність ряду нових похідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів, у деяких випадках простежити взаємозв'язок між активністю та будовою сполук.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження нових похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів на центральний компонент ноцицептивної системи виконали на моделі «оцтовокислих корчів» за відомою методикою [6]. Дослідження здійснили на групі білих нелінійних щурів обох статей вагою 162–215 г.

Під час визначення больової чутливості досліджуваних речовин на моделі «оцтовокислих корчів» внутрішньоочеревинне введення 0,75 % розчину оцтової кислоти зумовлює підвищення загальної активності ноцицептивної системи та місцеве вивільнення брадикініну, гістаміну, сератоніну, простагландинів і лейкотриєнів, що призводить до мимовільних скорочень черевних м'язів живота – корчів, що супроводжуються витяганням задніх кінцівок і вигинанням спини [6]. Рівень анальгетичної активності похідних, що досліджували, оцінювали за здатністю зменшувати кількість больових реакцій у щурів при внутрішньоочеревинному введенні 0,75 % розчину оцтової кислоти.

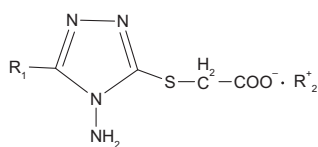
Аналгетичну активність визначають за здатністю досліджуваних речовин змінювати поріг больової чутливості дослідних тварин порівняно з контрольними, наводять у відсотках. На моделі «оптовокислих корчів» аналгетичну активність розраховували за формулою:

$$AA = \frac{\Delta T_d - \Delta T_k}{\Delta T_d} \times 100 \%,$$

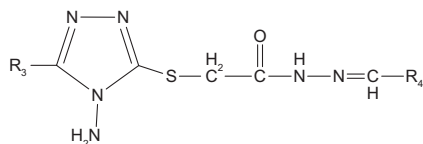
AA – аналгетична активність у %;

ΔT_d – різниця за кількістю корчів відповідної реакції у групі дослідних тварин до та після введення потенційного аналгетика;
 ΔT_k – різниця за кількістю корчів відповідної реакції у групі контрольних тварин до та після введення розчинника.

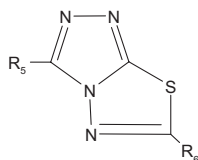
Таблиця 1. Похідні 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів



Сполука	R ₁	R ₂
2.26	фуран-2-іл	Na
2.31	фуран-2-іл	H ₃ NCH ₃
2.34	2-метил-фуран-3-іл	K
2.35	2-метил-фуран-3-іл	Na



Сполука	R ₃	R ₄
3.8	2-метил-фуран-3-іл	4-фторфеніл
3.9	2-метил-фуран-3-іл	2-нітрофеніл
3.10	2-метил-фуран-3-іл	4-нітрофеніл
3.11	2-метил-фуран-3-іл	2-гідроксифеніл
3.13	2-метил-фуран-3-іл	2,4-диметилфеніл



Сполука	R ₅	R ₆
3.51	2-метил-фуран-3-іл	феніл
3.53	2-метилфуран-3-іл	третбутилфеніл-4-іл
3.54	2-метилфуран-3-іл	2-метоксифеніл
3.56	2-метилфуран-3-іл	2-бром-4-фторфеніл
3.57	2-метилфуран-3-іл	2-хлор-4-нітрофеніл

Препарат порівняння анальгін і досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно як тонкодисперсну водну суспензію. Контрольна група щурів отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки та ізотонічний розчин натрію хлориду вводили в дозі 1/10 від LD₅₀.

Результати та їх обговорення

Аналізуючи результати попереднього комп'ютерного прогнозу біологічної активності похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (таблиця 1), слід акцентувати на певних класах сполук, що перспективні для цілеспрямованого пошуку речовин з аналгетичною активністю.

Тільки деякі зі сполук, для яких вивчали аналгетичну активність (табл. 2), за дією наближаються до еталону порівняння (3.56, 2.26, 2.31), решта похідних виявились малоактивними. Для 14 речовин, котрі дослідили, встановлено ряд закономірностей, які надалі можна застосовувати для цілеспрямованого синтезу нових молекул.

Під час порівняльного аналізу результатів дослідження аналгетичної активності похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів слід звернути увагу на метиламоній 2-((5-фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (2.31), який за показниками активності наближається до препарату порівняння анальгіну. Необхідно відзначити, що натрій 2-[5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат (2.26) мав високі показники аналгетичної активності і також

Таблиця 2. Результати аналгетичної активності похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Група	Середня кількість «корчів», M ± m	Аналгетична активність, %
Контроль	30,140 ± 2,064	0
Анальгін	10,860 ± 4,171*	63,98
3.8	24,140 ± 3,933	19,91
3.13	21,000 ± 4,277	30,33
3.11	22,000 ± 4,687	27,01
3.9	23,710 ± 3,573	21,33
3.10	18,710 ± 3,559*	37,91
2.35	31,000 ± 3,597	-2,84
2.34	18,570 ± 3,128*	38,39
3.53	16,000 ± 3,346*	46,92
3.51	20,430 ± 3,789	32,23
3.57	26,710 ± 3,819	11,37
3.56	16,140 ± 4,296*	46,45
3.54	31,710 ± 2,862	-5,21
2.26	13,860 ± 3,195*	54,03
2.31	11,570 ± 4,376*	61,61

*: p < 0,05 щодо контролю.

цікавий як потенційний анагетичний засіб. При переході від фуран-2-ільного замісника за 5 положенням 1,2,4-тріазолового циклу до 2-метилфуран-3-ільного у сполуці 2.35, анагетична активність зменшується майже на 60 %. Відзначимо високу анагетичну дію у 3-(2-метилфуран-3-іл)-6-(2-бром-4-фторфеніл)-[1,2,4]тріазол[3,4-][1,3,4]тіадіазолу (3.56), але при переході від 2-бром-4-фторфенільного залишку до 2-метоксифенільного (3.54) виявили суттєве зменшення цієї активності.

Отже, метиламоній 2-((5-фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (2.31) можна рекомендувати для наступних значно поглиблених досліджень як сполуку, котра характеризується анагетичною активністю.

Висновки

1. Уперше для нових 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів досліджено анагетичну активність. Встановили, що більшість сполук мають помірну активність.

2. Виражений анагетичний ефект, який за показниками наближався до еталонного препарату, належить сполукам 2.31 і 2.26. У хімічному відношенні це метиламоній 2-((5-фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат і натрій 2-((5-фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат відповідно. Встановили певні закономірності впливу замісників на показники анагетичної активності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Данильченко Д. М., асистент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Данильченко Д. М., асистент каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Danilchenko D. M., Assistant of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Британова Т.С. Синтез, хімічні та біологічні властивості похідних 4-бензиліденаміно- та 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-1-R-4H-1,2,4-тріазолію галогенідів : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. – Запоріжжя, 2012. – 207 с.
- [2] Парченко В.В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
- [3] Анагетична активність S-похідних 5-гетерил-4-(R-аміно)-1,2,4-тріазол-3-тіолів / А.А. Сафонов, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Фармацевтичний журнал. – 2013. – №2. – С. 84–87.
- [4] Парченко В.В. Нові S-похідні 1,2,4-тріазолу, як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби / В.В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №3. – С. 42–48.
- [5] Фармакологічні аспекти застосування фуранпохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів / О.А. Бігдан, В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №3(22). – С. 98–102.
- [6] Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

References

- [1] Brytanova, T. S. (2012) *Syntez, khimichni ta biolohichni vlastyivosti 4-benzylidenamino- ta 4-(furan-2-ilmethylamino)-1-R-4H-1,2,4-triazoliyu halohenidiv* (Dis...kand. farm. nauk) [Synthesis, chemical and biological properties of 4-benzylidenamino- and 4-(furan-2-ylmethylamino)-1-R-4H-1,2,4-triazole halogenides. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [2] Parchenko, V. V. (2014) *Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti v riadi 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [3] Safonov, A. A., Pruglo, E. S., Panasenko, O. I., & Knysh, E. G. (2013) Analhetychna aktyvnist S-pokhidnykh 5-heteryl-4-(R-amino)-1,2,4-triazol-3-tioliv [Analgesic activity of s-derivatives of 5-heteryl-4-(R-amino)-1,2,4-triazol-3-thiol] *Farmatsevychnyi zhurnal*, 2, 84–87. [in Ukrainian].
- [4] Parchenko, V. V. (2012) *Novi S-pokhidni 1,2,4-triazolu, yak potentsiini oryinalni vitchyzniani veterynarni likarski zasoby* [New s-derivatives of 1,2,4-triazoles as potential original home of veterinary pharmaceuticals]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 3, 42–48. [in Ukrainian].
- [5] Bihdan, O. A., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. *Farmakolohichni aspekty zastosuvannya furanpokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tioliv* [Pharmacological aspects of application of 1,2,4-triazole-3-thiol furan derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(22), 98–102. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2016.3.78004.
- [6] Stefanov, O. V. (Ed) (2001) *Metodychni vkazivky po doklinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv* [Methodical instructions in preclinical studying of drugs]. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].