

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

©В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.О. Свінтозельський, Б.А. Самура<sup>1</sup>

Запорізький державний медичний університет

Національний фармацевтичний університет<sup>1</sup>, Харків

**Резюме:** вивчено нейротропну активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Встановлено закономірності відносно положення замісників при N<sub>4</sub> – атомі, C<sub>3</sub> – атомі ядра 1,2,4-тріазолу нових сполук – S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів і показників їх нейротропної активності.

**Ключові слова:** S-похідні 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів, нейролептична та аналептична активність.

**Вступ.** У зв'язку з поширенням захворюваності населення України, сучасна вітчизняна фармацевтична та медична галузь потребує впровадження в практику нових високоефективних лікарських засобів. Серед великої кількості різноманітних наукових праць вітчизняних та закордонних авторів, присвячених пошуку синтетичних біологічно активних сполук [6], особливою зацікавленістю викликають гетероциклічні системи, основою яких є ядро 1,2,4-тріазолу. Літературні джерела свідчать [1 – 3], що похідні 1,2,4-тріазолу є малотоксичними або практично нетоксичними сполуками, які доступні для синтезу. Крім того, похідні 1,2,4-тріазолу виявляють різні види фармакологічної активності і можуть бути використані для створення нових оригінальних лікарських засобів. Аналізуючи літературні дані [4 – 5], необхідно визначити, що нейротропну активність серед похідних 1,2,4-тріазолу виявляють як водорозчинні сполуки, так і сполуки, які розчинні в органічних розчинниках. Тому метою нашого дослідження є вивчення нейротропної активності S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів та встановлення деяких закономірностей відносно положення замісників при N<sub>4</sub> – атомі тріазолового циклу та атому сірки, яка знаходиться в третьому положенні 1,2,4-тріазолового ядра та їх фармакологічної дії.

**Методи дослідження.** Для з'ясування нейротропної активності нами був використаний метод вивчення взаємодії з барбітуратами та аналептиками S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Досліди були проведені на кафедрі фармакотерапії Національного фармацевтичного університету на інтактних білих щурах лінії Вістар різної статі масою 90-210 г по 7 тварин в кожній серії. Контрольним групам вводили внутрішньочеревно натрій етамінал в дозі 30 мг/кг і їх час наркотичного сну прийма-

ли за 100%. Сполуку, що вивчалась, розчиняли у фізіологічному розчині, вводили внутрішньочеревно або у вигляді суспензії, стабілізованої твіном-80, у дозі 0,1 від ЛД<sub>50</sub> за допомогою металевого зонда в шлунок. Через 30 хв внутрішньочеревно вводили натрій етамінал (30 мг/кг). Про час дії натрій етаміналового сну судили за часом, протягом якого тварина знаходилась у боковому положенні, точніше, з моменту втрати рефлексу перевертання. Як еталони порівняння використовували аміназин і кофеїн-бензоат натрію, які вводили в дозах 5 та 10,0 мг/кг відповідно. Отримані експериментальні дані про взаємодію S-похідних тріазолу з натрій етаміналом на білих щурах наведені в таблицях 1 – 3.

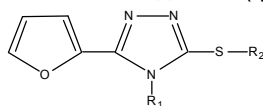
**Результати й обговорення.** На депримууючу активність було вивчено 53 нових синтезованих нами S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Встановлено, що нейротропна активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів залежить як від замісників по четвертому положенні ядра 1,2,4-тріазолу, так і замісників по атому сірки тріазолового циклу. Аналізуючи дані таблиць 1 – 3, необхідно зазначити, що найбільшу нейролептичну активність серед похідних 1,2,4-тріазолу виявляють водорозчинні сполуки (Iд, Iо (табл. 1) та IIIз (табл. 3)), які за нейролептичною дією відповідають еталону порівняння – аміназину, а деякі з них переважають його. Аналептичну дію виявляють сполуки (Iб (табл. 1) та IIIг (табл. 3)), які наближаються до дії кофеїн-бензоат натрію.

Введення в молекули 5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіону та 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону по атому сірки тріазолового циклу діетиламіноетильний радикал, призводить до підвищення нейролептичної активності до рівня аміназину (сполуки Iд, Iо). Заміна ароматичних радикалів у молекулах S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів (табл. 1) на алі-

фатичні призводить до підвищення нейролептичної активності (Іж, Іл (табл.1)). Однак введення метильного замісника по четвертому положенню

ядра 1,2,4-тріазолу замість ароматичного веде до різкого підвищення аналептичної дії (Іб (табл.1)), яка перевищує активність кофеїн-бензоат натрію.

**Таблиця 1.** Результати нейротропної активності S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Ia – c)



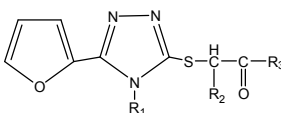
№ за/п	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	% активності
<b>Аміназин</b>			<b>100</b>
<b>Кофеїн-бензоат натрію</b>			<b>100*</b>
Ia	метил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	84
Iб	метил	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -н	102*
Iв	метил	C <sub>8</sub> H <sub>19</sub> -н	77
Iг	метил	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -н	94
Iд	метил	дітиламіноетил гідробромід	98
Iе	2-метилфеніл	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	72
Iж	2-метилфеніл	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -і	99
Iз	2-метилфеніл	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -н	74
Iк	2-метилфеніл	C <sub>8</sub> H <sub>19</sub> -н	80
Iл	2-метилфеніл	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -н	99
Iм	2-метилфеніл	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	68
Iн	2-метилфеніл	циклогексил	88
Iо	2-метилфеніл	дітиламіноетил гідробромід	100
Iп	2-метилфеніл	п-нітрофеніл	81
Iр	2-метилфеніл	2-хіноліл	73
Iс	3-метилфеніл	дітиламіноетил гідробромід	87

**Примітка.** \* – результати аналептичної дії S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Що стосується нейролептичної та аналептичної дії 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]-1-арилетанонів (табл. 2), їх активність не перевищує активність аміназину або кофеїн-бензоат натрію відповідно.

2-[5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]-1-арилетанони наближаються до активності аміназину (Ік, Ім (табл. 2)). Введення в молекулу 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону радикал дифенілетанону (Ік, (табл.2)) або в

**Таблиця 2.** Результати нейротропної активності 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]-1-арилетанонів (IIa – н)



№ за/п	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	% активності
<b>Аміназин</b>				<b>100</b>
<b>Кофеїн-бензоат натрію</b>				<b>100*</b>
IIa	метил	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	78
IIб	метил	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -п	72
IIв	метил	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	66
IIг	2-метилфеніл	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	79
IIд	2-метилфеніл	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -п	67
IIе	2-метилфеніл	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	62
IIж	2-метоксифеніл	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	73
IIз	2-метоксифеніл	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -п	89
IIк	2-метоксифеніл	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	93
IIл	3-метилфеніл	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	84
IIм	3-метилфеніл	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -п	91
IIн	3-метилфеніл	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	83

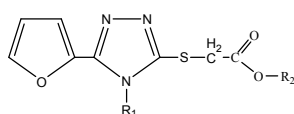
**Примітка.** \* – результати аналептичної дії 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]-1-арилетанонів.

молекулу 5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону 4-нітрофенацильний замісник (ІІм, (табл.2)) призводить до підвищення нейрорептичної дії синтезованих сполук. Перехід від 2-[5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів до 2-[5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів частково підвищує активність речовин.

Як ми зазначали [1], на фармакологічну активність солей 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот впливає не тільки положення замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, а характер катіону (неорганічної або органічної природи). Серед нових со-

лей 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот (табл. 3) найбільшу активність виявляють солі з органічними основами (ІІІг, ІІІх, ІІІц, (табл. 3)). Заміна в молекулі кислоти ароматичного замісника на аліфатичний у четвертому положенні тріазолового циклу різко змінює вид активності та його силу дії. Так, морфоліній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат (ІІІц, (табл. 3)) проявляє високу нейрорептичну активність, а морфоліній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат (ІІІг, (табл. 3)) високу аналептичну активність, яка наближається до дії кофеїн-бензоат натрію.

**Таблиця 3.** Результати нейротропної активності 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот, їх солей та естерів (ІІІа - я)



№ сполук	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	% активності
<b>Аміназин</b>			<b>100</b>
<b>Кофеїн-бензоат натрію</b>			<b>100*</b>
ІІІа	2-метилфеніл	H	68
ІІІб	метил	H	96
ІІІв	3-метилфеніл	H	81
ІІІг	метил	морфоліній	98*
ІІІд	метил	піперидиній	77
ІІІе	2-метилфеніл	Na	81
ІІІж	2-метилфеніл	K	70
ІІІз	2-метилфеніл	NH <sub>4</sub>	62
ІІІк	2-метилфеніл	H <sub>3</sub> NCH <sub>3</sub>	62
ІІІл	2-метилфеніл	H <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	85
ІІІм	2-метилфеніл	HN(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub>	73
ІІІн	2-метилфеніл	дітиламіноетанол	80
ІІІо	2-метилфеніл	морфоліній	69
ІІІп	2-метилфеніл	піперидиній	73
ІІІр	3-метилфеніл	Na	87
ІІІс	3-метилфеніл	K	71
ІІІт	3-метилфеніл	NH <sub>4</sub>	70
ІІІу	3-метилфеніл	H <sub>3</sub> NCH <sub>3</sub>	94
ІІІф	3-метилфеніл	H <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	97
ІІІх	3-метилфеніл	HN(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub>	110
ІІІц	3-метилфеніл	морфоліній	100
ІІІч	3-метилфеніл	піперидиній	78
ІІІш	2-метилфеніл	CH <sub>3</sub>	88
ІІІю	2-метилфеніл	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -н	70
ІІІя	2-метилфеніл	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	84

**Примітка** \* – результати аналептичної 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот, їх солей та естерів.

**Висновок.** Досліджено нейрорептичну та аналептичну активність 53 нових синтезованих сполук – S-похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, серед яких знайдені речовини, які перевищують ак-

тивність еталонів порівняння: аміназин та кофеїн-бензоат натрію. Встановлено закономірності відносно будови синтезованих сполук та їх нейротропної дії.

### Література

1. Синтез і гостра токсичність солей 2-((5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-2-(карбоксиметилтіо)-карбонотіол)-гідразиноацетатних кислот / А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, К.В. Дарій // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2008. – Вип. XXI, Том 2. – С. 87-92.
2. Синтез ряду амідів і гідрозидів 2-(4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Фармацевтичний часопис. – 2008. – Вип. 4(8). – С. 6-9.
3. Противірусна активність солей 2-(5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, І.В. Дзюблик, О.П. Трохименко, Т.В. Панасенко // Фармацевтичний журнал. – Київ, 2008. – Вип. 6. – С. 79-85.
4. Парченко В.В., Панасенко А.И., Кныш Е.Г. Синтез и биологическая активность некоторых алкилпроизводных 5-фуран-2-ил-4-фенил-2,4-дигидро-(1,2,4)-триазол-3-тионов // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2005. – Вип. XIV, – С. 263-266.
5. Парченко В.В., Панасенко А.И., Кныш Е.Г. Синтез и биологическая активность S-замещенных 5-(2-фурил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиона // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2004. – Вип. XIII, – С. 241-244.
6. Яковлев И. П., Семакова Т. Л., Препьялов А. В. 1,3-Оксазин-4,6-дионы и их производные: Синтоны для создания новых биологически активных веществ // Фармація в XXI веке: інновації і традиції: Тез. докл. междунар. науч. конф. Санкт-Петербург, 7-8 апр. – СПб, 1999. – С. 43.

### **НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ S-ПРОИЗВОДНЫХ 5-(ФУРАН-2-ИЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ**

**В.В. Парченко, А.И. Панасенко, Е.Г. Книш, А.А. Свинтозельский, Б.А. Самура<sup>1</sup>**

*Запорожский государственный медицинский университет  
Национальный фармацевтический университет<sup>1</sup>, Харьков*

**Резюме:** изучена нейролептическая и аналептическая 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 фармакологической активности.

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

### **NEUROTROPIC ACTIVITY OF S-DERIVATIVES 5-(FURAN-2-IL)-4-R-1,2,4-TRIAZOL-3-THIONS**

**V.V. Parchenko, O.I. Panasenko, Ye.H. Knysh, O.O. Svintozelsky, B.A. Samura<sup>1</sup>**

*Zaporizhyan State Medical University  
National Pharmaceutical University<sup>1</sup>, Kharkiv*

**Summary:** Neurotropic activity of s-derivatives 5-(furan-2-yl)-4-R-1,2,4-triazol-3-thions has been studied. Laws concerning a structure of the investigated connections and parameters of their acute toxicity has been established.

**Key words:** S-derivatives 1,2,4- triazole, neurotropic activity and analeptic.