

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ

УДК 547.792.9

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-(5-R-4-(1-АРИЛМЕТИЛИДЕНАМИНО)- 4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ТИОУКСУСНЫХ КИСЛОТ

**Н.Б. САИДОВ¹,
А.М. ДЕМЧЕНКО²,
В.А. ЯНЧЕНКО²,
О.Е. ЯДЛОВСКИЙ²,
В.А. ГЕОРГИЯНЦ³**

¹ *Таджикский национальный университет*

² *Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины*

³ *Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина*

e-mail: vgeor@ukr.net

Осуществлен синтез 2-(5-R-4-(1-арилметиленамино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусных кислот взаимодействием 5-R-4-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-илтиолов с замещенными бензальдегидами и монохлоруксусной кислотой в уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата натрия. Предварительный логико-структурный анализ и компьютерный прогноз активности стали предпосылкой для фармакологического скрининга на исследование их анальгезирующей и противовоспалительной активности. Фармакологический скрининг подтвердил, что синтезированные соединения обладают высокой активностью. Экспериментальными исследованиями выделен фрагмент молекулы, отвечающий за изученные виды активности – остаток тиоуксусной кислоты.

Ключевые слова: синтез, 1,2,4-триазол-3-илтиол, производные, анальгетическая активность, противовоспалительная активность, связь строение-действие

Для целенаправленного синтеза новых биологически активных веществ наше внимание привлекли производные s-триазола. Они нашли широкое применение в медицинской практике как высокоэффективные лекарственные препараты: флуконазол, небидразин, фуразональ, фуракорил [1]. Данные литературы свидетельствуют о том, что производные s-триазола имеют выраженную противогрибковую [2-6], противовоспалительную [7], туберкулоостатическую [8] и гипотензивную [9] активность.

Известно, что ряд анальгезирующих препаратов (ацетилсалициловая кислота, ортофен) содержат в молекуле карбоксильную группу. Нас заинтересовал вопрос объединения двух фармакофорных фрагментов.

Целью нашей работы был синтез и изучение фармакологических свойств соединений, содержащих наряду с s-триазольным циклом остаток тиоуксусной кислоты и арилиденовый фрагмент.

Материалы и методы.

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker-300, рабочая частота 300 МГц, растворитель ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ТМС.

4-[1-(1,3-бензодиоксол-5-ил)метиленамино]-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (2). К раствору 1,3 г (0,01 моль) 4-амино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илтиола в уксусной кислоте добавляют 1,5 г (0,01 моль) пипероналю, и реакционную смесь

кипятят 3 часа. После охлаждения добавляют 50-60 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Общая методика синтеза 2-(5-R-4-(1-арилметиленамино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусных кислот (3а-г). К раствору 0,01 моль 5-R-4-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-илтиола в уксусной кислоте добавляют 0,01 моль соответствующего замещенного бензальдегида, 0,95 г (0,01 моль) монохлоруксусной кислоты и 1,23 г (0,015 моль) безводного ацетата натрия. Реакционную смесь кипятят 3 часа, охлаждают, добавляют 50-60 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Экспериментальные фармакологические исследования проводили на белых нелинейных мышах массой 18-22 г, содержащихся на стандартном рационе вивария Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. Изучение острой токсичности синтезированных соединений проводили по методу В.Б. Прозоровского и соавторов [10].

В ходе эксперимента наблюдали за картиной интоксикации, временем гибели животных (время наблюдения за животными – 14 суток). Уровень токсичности оценивали по данным И.М. Трахтенберга и соавторов [11].

При определении противовоспалительной и антиноцицептивной активности исследуемые вещества вводили животным внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг в виде эмульсии (эмульгатор твин-80) в объеме, не превышающем 0,5 мл.

Изучение анальгезирующей активности новых синтезированных соединений проводили на модели химической ноцицептивной стимуляции – «судороги», вызванные уксусной кислотой [12]: специфической противовоспалительной активности – на моделях каррагенинового и формалинового отека [13].

Результаты и их обсуждение.

В качестве исходных веществ нами выбраны 5-R-4-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-илтиолы (1), которые были обработаны растворами соответствующих замещенных бензальдегидов и монохлоруксусной кислоты в уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата натрия (рис. 1).

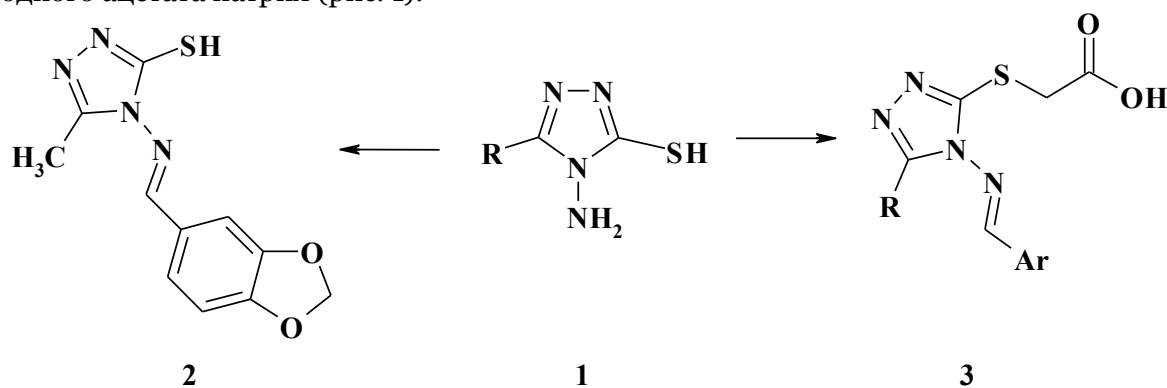


Рис. 1

где R= 3а-f CH₃, 3г-i CH₃CH₂CH₂; Ar= 3а C₆H₅, 3б 2-НОС₆H₄, 3с,г 3,4(-ОСН₂О-)С₆H₃, 3д 4-(СН₃)₂СНС₆H₄, 3е 2-НО-5-ВrС₆H₃, 3ф 3-С₂H₅О-4-НОС₆H₃, 3з 4-ВrС₆H₄, 3и 4-СН₃ОС₆H₄.

В таких условиях одновременно происходят реакции алкилирования меркаптогруппы триазольного кольца и образования илиденпроизводных – по аминогруппе. Проведение реакции таким образом позволяет избежать снижения выходов целевых продуктов за счет постадийного выделения продуктов реакции. В результате был получен ряд целевых 2-(5-R-4-(1-арилметиленамино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусных кислот (3а-и) с удовлетворительными выходами (табл. 1).



Таблица 1

Характеристики соединений 2, 3а-і

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
			N	S		N	S
2	85	197	21,2	12,1	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	21,4	12,2
3 а	74	165	20,6	11,5	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	20,3	11,6
3 b	63	176	19,3	11,2	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	19,2	11,0
3 с	76	227	17,3	10,2	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	17,5	10,0
3d	61	186	17,3	10,3	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	17,6	10,1
3e	68	216	15,0	8,73	C ₁₂ H ₁₁ BrN ₄ O ₃ S	15,1	8,64
3f	64	212	16,9	9,67	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	16,7	9,53
3g	74	198	16,0	9,43	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	16,1	9,20
3h	79	160	14,4	8,53	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₄ O ₂ S	14,6	8,37
3i	75	131	16,9	9,73	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	16,8	9,59

Строение синтезированных соединений подтверждено элементным анализом (табл. 1) и данными спектроскопии ПМР (табл. 2).

В пользу образования конечных продуктов говорит наличие на спектрах ПМР сигналов протонов, соответствующих азометиновой и метиленовой группам. В частности, сигналы протонов метиленовой SCH₂-группы проявляются в виде двухпротонного синглета в области при 3,89-3,99 м.д., однопротонный синглет азометиновой группы резонирует при 8,74-9,63 м.д. (табл. 2). Сигналы ароматических протонов и заместителей в ароматическом ядре проявляются в виде сигналов соответствующей интенсивности и мультиплетности в характеристических для них участках спектра.

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений 2, 3а-і

Соединение	спектр ПМР (ДМСО-d ₆) δ, м.д.			
	CH ₂ , с (2H)	SH, с	H аром.	Другие сигналы
2		10,3	6,87 – 7,40 м (3H)	2,39 (3H, с, CH ₃); 6,06 (2H, к, OCH ₂ O); 13,4 с(2H, с, SH).
3а	3,94	9,63	7,48-7,87 м (4H)	2,47 (3H, с, CH ₃).
3 b	3,94	9,01	6-94-7,80 м (4H)	2,40 (3H, с, CH ₃); 10,4(1H, с, OH).
3 с	3,99	8,74	7,13-7,47 м (3H)	2,42 (3H, с, CH ₃); 6,17 (2H, с, OCH ₂ O).
3d	3,93	8,76	7,32 та 7,82 д-д (4H)	1,30 (6H, д, CH ₃); 2,46 (3H, с, CH ₃); 2,98 (1H, м, CH).
3e	3,96	8,97	6,92 -7,95 м(3H)	2,46 (3H, с, CH ₃); 10,5 (1H, с, COOH).
3f	3,89	9,11	6,83-7,38 м (3H)	1,11 (3H, т, CH ₃); 2,37 (3H, с, CH ₃); 3,46 (2H, к, OCH ₂); 9,96 (1H, с, OH).
3g	3,98	8,73	7,11-7,47 м (3H)	0,92 (3H, т, CH ₃); 1,67 (2H, м, CH ₂); 2,74 (2H, т, CH ₂); 6,17 (2H, с, OCH ₂ O).
3h	3,99	8,87	7,82 та 7,88 д-д (4H)	0,92 (3H, т, CH ₃); 1,68 (2H, м, CH ₂); 2,78 (2H, т, CH ₂).
3i	3,97	8,76	7,14 та 7,89 д-д (4H)	0,92 (3H, т, CH ₃); 1,67 (2H, м, CH ₂); 2,73 (2H, т, CH ₂); 3,87 (3H, с, OCH ₃).



Логико-структурный анализ позволил нам предположить, что объединений в молекуле таких фармакофоров как 1,2,4-триазол, хлоруксусная кислота и арилиденный остаток может способствовать появлению анальгетических и противовоспалительных свойств. Данное предположение подтвердил и компьютерный прогноз активности. Поэтому мы подвергли синтезированные соединения фармакологическому скринингу на данные виды активности.

Анализ результатов фармакологического скрининга (табл. 3) дает основание сделать вывод, что синтезированным 2-(5-R-4-(1-арилметиленамино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусным кислотам присуща антиноцицептивная активность на модели висцеральных болей. Причем в зависимости от радикала в четвертом положении триазольного цикла можно получить как чистый анальгетик, так и анальгетик с выраженными противовоспалительными свойствами.

Для выяснения роли остатка тиоуксусной кислоты в характере изученных видов фармакологической активности нами было синтезировано и протестировано соединение 2 (схема 1), в котором этот фрагмент отсутствует.

Данные эксперимента однозначно указывают (табл. 3), что наличие в третьем положении системы остатка тиоуксусной кислоты приводит к увеличению антиноцицептивной активности. Следует также отметить, что в экспериментах на каррагениновом и формалиновом отеках, в отличие от соединения 3с, его аналог 2 вызывает воспаление.

Таблица 3

Противовоспалительная и анальгезирующая активность соединений

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг.	Противовоспалительная активность		Анальгезирующая активность, %
		Каррагениновый отек	Формалиновый отек	
2	>2500	+9,5	+14,7	-36,4
3b	>2500	-37,2	-1,9	-56,8
3с	>2500	+3,1	-0,9	-48,6
3i	>2500	-33,9	-28,3	-54,6
Индометацин	160	-26,0	-	-50,3

Выводы.

1. Осуществлен синтез 2-(5-R-4-(1-арилметиленамино)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусных кислот, структура которых доказана данными элементного анализа и спектроскопии ПМР.
2. Изучена анальгезирующая и противовоспалительная активность синтезированных соединений. Доказана роль наличия остатка тиоуксусной кислоты в проявлении данных видов активности.

Литература

1. Martindale: The Complete Drug Reference/ By Sean C. Sweetman, 37th Ed. – London : Pharm. Press, 2011. – 4142 p.
2. Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review / R. Dua, S. Shrivastava, S.K. Sonwane, S.K. Srivastava // Adv. Biol. Res. – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 120-144.
3. Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles / K. Shalini, N. Kumar, S. Drabu, P. K. Sharma // Beilstein J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 668-677.
4. Synthesis and potential antimycotic activity of 4-substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)-D2-1,2,4-triazoline-5-thiones / M. Wujec, M. Pitucha, M. Dobosz, U. Kosikowska, A. Malm // Acta Pharm. – 2004. – Vol. 54, № 1. – P. 251-260
5. Synthesis and bioactivity of novel aminomethyl-2- (1,2,4-triazol)-4, 4-dimethyl-3-pentanone (ol) / Shuo Wen Wang, Bo Jie Shi, Yu Chang Li, Qing Min Wang, Run Qiu Huang // Chin. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 15, №. 3. – P. 261-264
6. Synthesis of novel antifungal triazole compounds / Y. Chu, M. X. Xu, D. Lu // Chin. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 15, №. 9. – P. 1011-1014.
7. Design, synthesis and biological activity of certain 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their hydrazino derivatives / R.H. Udupi, Sudheendra, Bheemachari, N. Srinivasulu, R. Varnekar, P. Purushottamachar // Bull. Korean Chem. Soc. – 2007. – Vol. 28, № 1 2. – P. 223-225.



8. Highly potent triazole-based tubulin polymerization inhibitors / Q. Zhang, Y. Peng, X.I. Wang, S. M. Keenan, S. Arora, W.J. Welsh // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 749-754.
9. Synthesis of new functionalised 3-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents / A.A. Korany, E.A. Ragab, T. A. Fargally, M. M. Abdalla// *Acta Pol. Pharm.: C: Drug Res.* – 2011. – Vol. 68, № 2. P. – 237 - 247.
10. Прозоровский, В.Б. Фармакология и токсикология / В.Б. Прозоровский, М.П. Прозоровская, В.М. Демченко. – 1978. – № 4. – С.497-501.
11. Трахтенберг, И.М. Проблемы нормы в токсикологии/ И.М. Трахтенберг, В.О. Шефтель, Ф.А. Оникиенко. – М. : Медицина, 1991. – С. 204.
12. Wood, R.L. Animal models in analgesic testing // *Analgesics: neurochemical, behavioral and clinical perspectives* / Eds: M. Kuhar, J. Pasternak. – NewYork : Raven Press, 1941. – Vol. 42. – P. 74
13. Тринус, Ф.П. Нестероидные противовоспалительные средства / Ф.П. Тринус, Н.А. Мохарт, Б.М. Клебанов. – К. : Здоров'я, 1975. – С. 239.

THE SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 2-(5-R-4-(1-ARYLIDENAMINO)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YLTHIOACETIC ACIDS

**N.B. SAIDOV¹,
A.M. DEMCHENKO²,
V.A.YANCHENKO²,
O.E. YADLOVSKY²,
V.A. GEORGIYANTS³**

¹*Tajik national university*

²*Institute of pharmacology and toxicology AMS of Ukraine*

³*National university of pharmacy, Kharkov, Ukraine*

e-mail: vgeor@ukr.net

The synthesis of 2-(5-R-4-(1-arylmethylidenamino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thioacetic acids was carried out by the interaction of 5-R-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-substituted benzaldehydes and monochloroacetic acid in acetic acid in the presence of anhydrous sodium acetate. Pre-logical and structural analysis and computer prediction of activity have become a prerequisite for pharmacological screening study of their analgesic and anti-inflammatory activity. Pharmacological screening confirmed that the compounds synthesized have high activity. Due to the experimental studies fragment of the molecule responsible for the studied types of activity was isolated - the fragment of thioacetic acid.

Key words: synthesis, 1,2,4-triazol-3-yltiol, derivatives, analgesic activity, anti-inflammatory activity, structure-activity connection