

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.015.16:616.24-002.036

DOI: 10.32352/0367-3057.5.19.07

Н. М. ЧАЛЕНКО¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6087-2201>),

П. А. БЕЗУГЛИЙ², д-р фарм. наук, проф.,

Г. О. СИРОВА¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8849-9755>), д-р фарм. наук, проф.,

І. С. ЧЕКМАН³ (<https://orcid.org/0000-0002-3552-2779>), чл.-кор. НАН і НАМН України, д-р мед. наук, проф.,

А. М. ДЕМЧЕНКО⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>), д-р фарм. наук, проф.

¹ Харківський національний медичний університет

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків

³ Київський медичний університет

⁴ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

СИНТЕЗ ТА АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ ПРОЛІНОВИХ ПОХІДНИХ 2-((4-АМІНО-5-(ФУРАН-2-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4Н-3-ІЛ)-СУЛЬФАНІЛ)-N-АЦЕТАМІДІВ

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазол-3-тіону, синтез, структура, фізико-хімічні властивості, антиексудативна активність

N. M. CHALENKO¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6087-2201>),

P. A. BEZUGLY²,

A. O. SIROVA¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8849-9755>),

I. S. CHEKMAN³ (<https://orcid.org/0000-0002-3552-2779>),

A. M. DEMCHENKO⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ Kharkiv National Medical University

² National University of Pharmacy, Kharkiv

³ Kyiv Medical University

⁴ SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

SYNTHESIS AND ANTIEXUDATIVE ACTIVITY OF PYROLIN DERIVATIVES 2 - ((4-AMINO-5- (FURAN-2-YL)-1,2,4-TRIAZOL-4H-3-IL)-SULFANIL)-N-ACETAMIDES

Key words: derivatives of 1,2,4-triazol-3-thion, synthesis, structure, physicochemical properties, antiexudative activity

Останнім часом в світі відмічається зростання частоти запальних процесів. Так, на сьогодні близько 70% населення Земної кулі страждають запальними захворюваннями, і щорічно в світі їх рівень продовжує зростати [1]. Лікування існуючими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), які мають значну низку ускладнень [2], не завжди покращує стан пацієнтів, може сприяти погіршенню якості життя, а нелікування запальних процесів призводить до тривалої непрацездатності і навіть інвалідизації населення [3–8].

Сучасні вимоги до нових лікарських засобів, що застосовують для лікування запальних процесів (значна фармакологічна ефективність, низька токсичність, фармакоекономічність, простота виробництва), стали підставою для аналізу даних літератури про біологічно активні речовини (БАР) в ряду триазолів з метою пошуку і створення нових протизапальних засобів резорбтивної дії на їх основі [9, 10]. Цікавими, на наш погляд, є ті, що поєднують у своїй структурі кілька гетероциклічних фрагментів і мають функціональні групи, радикали, які можуть забезпечити велике різноманіття замісників. Такі молекули потенційно фармацевтично цікаві у зв'язку з їх можливостями забезпечити значну реакцію взаємодії «ліганд–рецептор» і тому вони можуть стати основними структурами для створення фармацевтичних субстанцій [11, 12].

Виходячи з того, що похідні 1,2,4-триазолу мають значний синтетичний і фармакологічний потенціал – вивчення синтетичних методів одержання нових структур, вивчення їх фізичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей може стати підґрунтям для розширення спектра фармакологічної активності нових синтезованих похідних та становить значний інтерес, як з фундаментальної, так і з прикладної точки зору розвитку фармацевтичної хімії та фармації в цілому [12].

Метою нашої роботи було обрання на основі досліджень *in silico* базових структур 1,2,4-триазол-3-тіону та спрямований синтез нових потенційних БАР на їх основі, піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4*H*-3-іл)-сульфаніл)-*N*-ацетамідів, визначення їхньої будови та фізико-хімічних властивостей, оцінка антиексудативної активності (АеА).

Матеріали та методи дослідження

Синтез піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4*H*-3-іл)-сульфаніл)-*N*-ацетамідів здійснювали поетапно. Модифікацію одержаного 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіона (сполука 8) здійснювали шляхом його алкілування *N*-арилзаміщеними α -хлорацетамидами. Реакційну суміш вихідного триазолу (сполука 8) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником із відповідним ацетамідом в етанолі в присутності КОН (рис. 1).

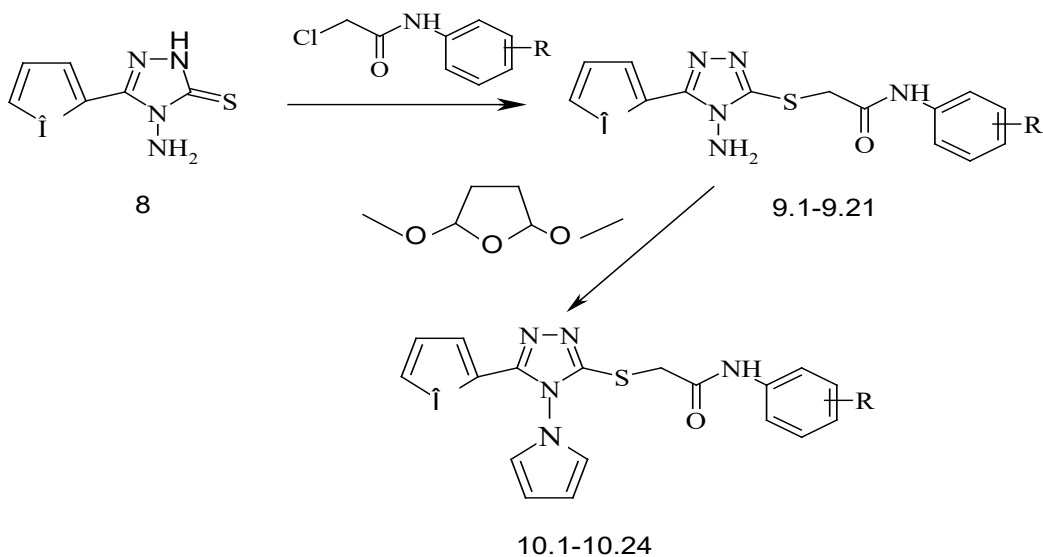


Рис. 1. Синтез піролінових 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4*H*-3-іл)-сульфаніл)-*N*-ацетамідів

З метою введення додаткового фрагмента-фармакофора, а також встановлення впливу аміногрупи в положенні 4 триазольного циклу за фармакологічною активністю, ми модифікували 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіона (сполука 8) шляхом перетворення аміногруп у пірольний залишок. Для цього ми вирішили використати конденсацію Паала–Кнора [13, 14].

Для вивчення АеА були проведені дослідження, задачею яких була порівняльна оцінка дії похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)сульфаніл)-*N*-ацетамідів із референс-препаратом – диклофенаком натрію (8 мг/кг), досліджувані сполуки вводили у дозах 10 мг/кг. Дослідження були проведені на білих щурах, які були розподілені на 26 груп по 6 у кожній групі. Перерахунок із доз людини на щурів здійснено із використанням коефіцієнта видової чутливості за Риболовлевим Ю. Р.

[15]. АсА вищенаведених речовин вивчали за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку. Набряк моделювали за допомогою субплантарного введення у задню лапу 0,1 мл 2%-го розчину формаліну. Об'єм лапи вимірювали за допомогою цифрового плетизмометра (ІТС Life Science (США)) до введення препаратів та на фоні максимального набряку через 4 год після моделюючої ін'єкції формаліну [16].

Збільшення набряку виражали у мілілітрах. Відсоток пригнічення запалення розраховували за формулою:

$$\% \text{ пригнічення запалення} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100\% ,$$

де V_k – об'єм лапи у контролі мінус вихідний об'єм цієї лапи до набряку, мл;

V_o – об'єм лапи, яка набрякла в досліді мінус вихідний об'єм цієї лапки, мл.

Досліди проведено на білих рандомбредних статевозрілих щурах обох статей. Тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ ХНМУ відповідно до СОП ЦНДЛ у поліпропіленових клітках на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води та їжі, за температури 19–24 °С, відносній вологості повітря не більше 60%, за виконання санітарно-гігієнічних норм. Дотримувалися принципів Дерективи 210/63/EU європейського парламенту і Ради ЄС «Про захист тварин, що використовують з науковою метою» (Брюсель, 2010) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21. 02. 2006 р. зі змінами та Наказу МОН молодьспорту України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» № 249 від 01. 03. 2012 р.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента й непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Exel 2007. Достовірними вважали зміни за $p < 0,05$ [17].

Результати дослідження та обговорення

Ацетаміди (сполуки 9.1–9.21) та їх 4-піролінові похідні (сполуки 10.1–10.24) отримано з задовільними виходами (табл. 1). За даними хроматомаспектрометрії, синтезовані продукти є окремими речовинами. Очищення синтезованих сполук здійснювали кристалізацією з етанолу, в результаті чого було отримано білі кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення.

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4Н-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів

Сполука	R	Вихід, %	$T_{пл}$, °С	N, % розраховано знайдено	S, % розраховано знайдено	[МН+]
8	–	91	249-3	–	–	–
10.1	3-Me	83	170-2	22,81 22,87	8,70 8,67	396,2
10.2	3-Cl; 4-Cl	86	188-90	21,75 21,80	8,30 8,28	–
10.3	4-F	84	179-81	20,68 20,70	7,89 7,85	399,4
10.4	3-Cl; 4-Me	76	211-3	18,87 18,90	7,20 7,18	–
10.5	2-Cl; 5-CF ₃	78	156-8	19,43 19,50	7,41 7,38	341
10.6	4-Cl	85	145-8	21,52 21,59	8,21 8,19	–

Сполука	R	Вихід, %	T _{пл} , °C	N, % розраховано знайдено	S, % розраховано знайдено	[MН+]
10.7	4-OMe	78	135-7	23,27 23,30	7,61 7,59	–
10.8	4-Bu	84	146-8	20,08 20,12	7,66 7,60	–
10.9	4-OEt	89	212-4	19,25 19,30	7,35 7,32	–
10.10	4-Et	85	172-3	21,97 21,99	8,38 8,33	–
10.11	4-NO ₂	89	175-4	24,69 24,72	9,42 9,37	–
10.12	3-OMe	78	118-9	22,81 22,87	8,70 8,67	–
10.13	4-Me	83	145-7	21,75 21,80	8,30 8,28	–
10.14	2-Me;5-Cl	78	146-3	20,68 20,70	7,89 7,85	–
10.15	2-Me; 4-Me	80	170-2	26,40 26,46	8,63 8,59	–
10.16	2-Cl;5-Cl	83	135-7	22,81 22,87	8,70 8,67	341
10.17	3-Me;5-Me	84	146-8	21,75 21,80	8,30 8,28	361
10.18	3-Me	80	212-4	20,68 20,70	7,89 7,85	–
10.19	2-Et	83	172-3	18,87 18,90	7,20 7,18	–
10.20	2-Me; 4-Me;6-Me	76	175-4	19,43 19,50	7,41 7,38	361,8
10.21	2-OEt	88	118-9	21,52 21,59	8,21 8,19	–
10.22	2-OMe; 5-Cl	84	145-7	23,27 23,30	7,61 7,59	–
10.23	2-Me;6-Me	81	146-3	20,08 20,12	7,66 7,60	396,2
10.24	3- CF ₃ ;4-Cl	83	135-7	26,40 26,46	8,63 8,59	–

Структуру синтезованих 4-піролінових похідних (сполуки 10.1–10.24) підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР-спектрів.

Т а б л и ц я 2

**Дані ¹H-ЯМР-спектрів 4-піролінових похідних
2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів
(сполуки 10.1–10.24), хімічний зсув, δ, м. ч.**

Сполука	CONH, ІН, с	Фуран Н5, д	Ar-H	Пірол Н2, Н5, д	Фуран Н3, д	Пірол Н3, Н4, г	Фуран Н4, г	SCH ₃ , 2H, с	Сигнали інших протонів
10.1	10,19	7,89	7,46, 6,90, 4H, дд	7,22	6,57	6,38	5,66	4,15	3,71, 3H, с, OCH ₃
10.2	10,28	7,90	7,47, 7,14, 4H, дд	7,24	6,59	6,37	5,66	4,17	2,51, 2H, т, 1,54, 2H, м, 1,27, 2H, м, 3xCH ₂ , 0,89, 3H, т, CH ₃
10.3	10,17	7,88	7,46, 6,88, 4H, дд	7,22	6,57	6,37	5,68	4,14	3,97, 2H, м, OCH ₃ , 1,32, 3H, т, CH ₃

Сполука	CONH, H ₂ c	Фуран H5, д	Ar-H	Пірол H2, H5, д	Фуран H3, д	Пірол H3, H4, т	Фуран H4, т	SCH ₂ , 2H, c	Сигнали інших протонів
10.4	10,34	7,91	7,56, 2H, д, 7,38, 1H, т	7,24	6,59	6,37	5,66	4,26	–
10.5	10,98	–	–	–	–	–	–	4,25	–
10.6	10,17	7,89	7,24-6,71, 5H, м	6,58	6,37	5,67	4,15	2,23, 6H, c, 2xCH ₃	–
10.7	10,22	7,87	7,39, 2H, м, 7,22, 3H, м, 6,88, 1H, д	6,57	6,36	5,70	4,15	2,27, 3H, c, CH ₃	–
10.8	9,51	7,88	6,86, 2H, c	7,22	6,57	6,37	5,69	4,17	2,20, 3H, c, 2,06, 6H, c, 3xCH ₃
10.9	9,48	7,88	7,99, 1H, д, 7,06, 2H, м, 6,91, 1H, т	7,22	6,58	6,36	5,71	4,20	4,09, 2H, м, OCH ₂ , 1,38, 3H, т, CH ₃
10.10	9,84	7,90	8,10, 1H, c, 7,08, 2H, м	7,24	6,57	6,36	5,65	4,22	3,85, 3H, c, OCH ₃
10.11	9,66	7,91	7,08, 3H, м	7,25	6,59	6,38	5,66	4,21	2,14, 6H, c, 2xCH ₃
10.12	10,83	7,90	8,16, 1H, c, 7,82, 1H, д, 7,68, 1H, д	7,25	6,59	6,38	5,64	4,17	–
10.13	10,22	7,87	7,39, 2H, м, 7,22, 3H, м, 6,88, 1H, д	6,57	6,36	5,70	4,15	2,27, 3H, c, CH ₃	–
10.14	9,51	7,88	6,86, 2H, c	7,22	6,57	6,37	5,69	4,17	2,20, 3H, c, 2,06, 6H, c, 3xCH ₃
10.15	10,22	7,87	7,39, 2H, м, 7,22, 3H, м, 6,88, 1H, д	6,57	6,36	5,70	4,15	2,27, 3H, c, CH ₃	–
10.16	9,51	7,88	6,86, 2H, c	7,22	6,57	6,37	5,69	4,17	2,20, 3H, c, 2,06, 6H
10.17	10,22	7,87	7,39, 2H, м, 7,22, 3H, м, 6,88, 1H, д	6,57	6,36	5,70	4,15	2,27, 3H, c, CH ₃	–
10.18	10,19	7,89	7,46, 6,90, 4H, дд	7,22	6,57	6,38	5,66	4,15	3,71, 3H, c, OCH ₃
10.19	10,28	7,90	7,47, 7,14, 4H, дд	7,24	6,59	6,37	5,66	4,17	2,51, 2H, т, 1,54, 2H, м, 1,27, 2H, м, 3xCH ₂ , 0,89, 3H, т, CH ₃
10.20	10,17	7,88	7,46, 6,88, 4H, дд	7,22	6,57	6,37	5,68	4,14	3,97, 2H, м, OCH ₂ , 1,32, 3H, т, CH ₃
10.21	10,34	7,91	7,56, 2H, д, 7,38, 1H, т	7,24	6,59	6,37	5,66	4,26	–
10.22	10,98	–	–	–	–	–	–	4,25	–
10.23	10,17	7,89	7,24-6,71, 5H, м	6,58	6,37	5,67	4,15	2,23, 6H, c, 2xCH ₃	–
10.24	10,19	7,89	7,46, 6,90, 4H, дд	7,22	6,57	6,38	5,66	4,15	3,71, 3H, c, OCH ₃

Двадцять два з двадцяти чотирьох 4-піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів виявили AeA (табл. 3)

Т а б л и ц я 3

Антиексудативна активність піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів

Сполука	R	Пригнічення набряку, %
Контрольна патологія	–	–
10.1	3-Me	44,44*
10.2	3-Cl; 4-Cl	–
10.3	4-F	–
10.4	3-Cl; 4-Me	44,44*
10.5	2-Cl; 5-CF ₃	38,89*

Сполука	R	Пригнічення набряку, %
10.6	4-Cl	38,89*
10.7	4-OMe	27,78*
10.8	4-Bu	20,37*
10.9	4-OEt	61,11*
10.10	4-Et	55,55*
10.11	4-NO ₂	24,07*
10.12	3-OMe	22,22*
10.13	4-Me	16,6*
10.14	2-Me; 5-Cl	16,7*
10.15	2-Me; 4-Me	51,85*
10.16	2-Cl; 5-Cl	40,74*
10.17	3-Me; 5-Me	31,48*
10.18	5-Me	31,5*
10.19	2-Et	29,62*
10.20	2-Me; 4-Me; 6-Me	35,18*
10.21	2-OEt	48,14*
10.22	2-OMe; 5-Cl	35,18*
10.23	2-Me; 6-Me	20,37*
10.24	3-CF ₃ ; 4-Cl	12,96*
D-Na		44*

Примітка: * $p < 0,05$.

Введення в четверте положення хлору або фтору, а в третє положення хлору не сприяло виникненню цього виду активності (сполуки 10.2 і 10.3). Введення в третє положення Me або OMe (сполуки 10.1 і 10.12) сприяло виникненню AeA – 44,44% та 22,22% відповідно (табл. 3).

Введення в четверте положення хлору, OMe, Bu, OEt, Et, NO₂, Me сприяло тому, що сполуки 10.6–10.11, 10.13 виявляли AeA 38,89, 27,78, 20,37, 61,11, 55,55, 24,07, 16,6% відповідно, лідерами серед них були сполуки 10.9 та 10.10, AeA яких перевищувала D-Na (44%). Високу AeA показали сполуки з двома радикалами: 10.5 (має два радикали в другому (хлор) та п'ятому (CF₃) положеннях); 10.14 (має Me в другому і хлор в п'ятому положеннях); 10.16 (має хлори в другому та п'ятому положеннях); 10.22 (має OMe в другому та хлор в п'ятому положеннях), але їх AeA була нижчою за AeA D-Na (табл. 3). При введенні в піролінові похідні 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів в п'яте положення Me (сполука 10.18) спостерігалось AeA на рівні 31,5%, і при введенні ще одного Me в третє положення позитивних змін не спостерігалось (сполука 10.17). Me-радикали в другому та шостому положеннях сприяли AeA на рівні 20% (сполука 10.23), додавання ще одного Me-радикалу в четверте положення сприяло збільшенню AeA на 15% (сполука 10.20). Введення в друге положення радикалів з'явилося результативним: сполуки 10.19 з Et- і 10.21 з Oet-радикалами виявили AeA 29,62% та 48,14% відповідно, остання сполука за AeA навіть перевищувала D-Na. Лідером за AeA (51,85%) серед піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів також можна вважати сполуку 10.15 із Me-радикалами у другому і четвертому положеннях, що значно перевищувало референс-препарат.

Перспективи: вивчити сполуки 10.9, 10.10, 10.15, 10.21, 10.1, 10.4 на наявність або відсутність у них анагетичної активності.

В и с н о в к и

1. Нами вперше синтезовано двадцять чотири 4-піролінові похідні 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4Н-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів (сполуки 10.1–10.24).

2. 91% нових синтезованих нами піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4Н-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів виявляють АеА: сполуки 10.9 > 10.10 > 10.15 > 10.21 > 10.1 = 10.4 > D-Na > 10.16 > 10.5 > 10.6 > 10.20 = 10.22 > 10.18 > 10.17 > 10.19 > 10.7 > 10.11 > 10.12 > 10.23 = 10.8 > 10.14 > 10.13 > 10.24 > 10.2 = 10.3, АеА відповідно у відсотках (%) становить: 61,11 > 55,55 > 51,85 > 48,14 > 44,44 = 44,44 > 44 > 40,74 > 38,89 = 38,89 > 35,18 = 35,18 > 31,5 > 31,48 > 29,62 > 27,78 > 24,07 > 22,22 > 20,37 = 20,37 > 16,7 > 16,6 > 12,96 > 0 = 0.

3. АеА сполук 10.9, 10.10, 10.15, 10.21, 10.1 перевищує таку референс-препарату або дорівнювала їй (сполука 10.4). У трійку лідерів за АеА входять сполуки 10.9, 10.10, 10.15, тому вважаємо введення в четверте положення Et- або OEt-радикалів, а в друге і четверте – Me-радикалів у молекулу піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4Н-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів доцільно відносно АеА.

Список використаної літератури

1. *Пирогова В. І.* Сучасні аспекти раціонального вибору нестероїдних протизапальних препаратів: погляд гінеколога (Клінічна лекція) // Здоров'я жінчини. – 2017. – № 3 (119) – С. 11–15.

2. *Гладких Ф. В.* Превентивно-лічєбные стратегии фармакокоррекции гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 14–23. <https://doi.org/10.17816/RCF15414-23>

3. *Yang M., Wang H. T., Zhao M. et al.* Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – V. 94 (40). – e1592. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001592>

4. *Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. и др.* Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // *Совр. ревматология*. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 4–23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>

5. *Каратеев А. Е., Зубков Д. С.* Лекарственные осложнения: кто виноват и что делать? // Там же. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 85–92. <https://doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-85-92>

6. *Демецкая А.* Нежелательные лекарственные реакции: НПВП // *Фармацевт практик*. – 2017. – № 2. – С. 28–29.

7. *Биккинина Г. М., Сафуанов А. Р.* Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов // *Молодой ученый*. – 2015. – № 7. – С. 269–272.

8. *Романенко Т. Г., Сулименко О. М., Жалоба Г. М.* Ефективність оригінальних нестероїдних протизапальних препаратів та їх аналогів (джерериків) при лікуванні хронічного тазового болю // *Акушерство. Гинекологія. Генетика*. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 32–37.

9. *Asghar W., Jamali F.* The effect of COX-2- selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review // *Inflammopharmacology*. – 2015 – V. 23, N 1. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0225-9>

10. *Ameri A., Khodarahmi G., Hassanzadeh F. et al.* Novel aldimine-type Schiff bases of 4-amino-5-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]-1,2,4-triazole-3-thione/thiol: Docking study, synthesis, biological evaluation, and anti-tubulin activity // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 2016. – V. 349, N 8. – P. 662–681. <https://doi.org/10/1002/ardp.201600021>

11. *Thakkar S. S., Thakor P., Doshi H., Ray A.* 1,2,4-Triazole and 1,3,4-oxadiazole analogues: Synthesis, MO studies, in silico molecular docking studies, antimalarial as DHFR inhibitor and antimicrobial activities // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – V. 25, N 15. – P. 4064–4075.

12. *Ahmad A., Varshney H., Rauf A. et al.* Synthesis and anticancer activity of longchain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4-triazol-3-thione and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazine derivatives // *Arabian J. Chem.* – 2017. – V. 10, Suppl. 2. – P. 3347–3357. <https://doi.org/10/1016/j.arabjc.2014.01.015>

13. *Mahmoud M. R., Abou-Elmagd W. S. I., El-Shahawi M. M., Hekal M. H.* Novel fused and spiro heterocyclic compounds derived from 4-(4-amino-5-mercapto-4h-1,2,4-triazol-3-yl)phthalazin-1(2h)-one // *Eur. Chem. Bull.* – 2014. – V. 3, N 7. – P. 723–728. <https://doi.org/10.17628/ecb.2014.3.619-623>

14. *Goghani D. R., Jogel A. A., Sanghani A. M., Mehta J. P.* Synthesis and pharmacological screening of 1,2,4-triazole derivatives // *Indian J. Chem.* – 2015. – V. 54B. – P. 556–564. <https://doi.org/10.18052/www.scipress.com/ILCPA.68.10>

15. *Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С.* Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // *Доклады АН СССР*. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.

16. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. *О. В. Стефанова*. – К., 2001. – 527 с.

17. *Вуколов Э. А.* Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTIC A и EXCEL: Уч. пособие. – М.: Форум, 2008. – 464 с.

References

1. *Pirogova V. I.* Suchasni aspekty racionalnogo vyboru nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ: poglyad ginekologa (Klinichna lekcija) // *Zdorove zhenshyny*. – 2017. – № 3 (119), S. 11–15.
2. *Gladkyy F. V.* Preventyvno-lechebnye strategyy farmakokorekcyi gastropaty, ynducirovannoy nesteroidnyimi protyvospal'yelnymi preparatamy // *Obzory po klynycheskoj farmakologyy i lekarstvennoj terapii*. – 2017. – T. 15, № 4. – S. 14–23. <https://doi.org/10.17816/RCF15414-23>
3. *Yang M., Wang H. T., Zhao M. et al.* Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – V. 94 (40). – e1592. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001592>
4. *Karateev A. E., Nasonov E. L., Yakhno N. N. et al.* Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice» // *Sovr. Revmatologiya*. – 2015. – T. 9, № 1. – S. 4–23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
5. *Karateev A. E.* Lekarstvennye oslozhnenyya: kto vynovat y chto delat? // *Sovr. revmatologiya*. – 2018. – T. 12, № 1. – S. 85–92. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-1-85-92>
6. Demetskaia A. Nezhelatelnye lekarstvennye reakcii: NPVP // *Farmacevt praktik*. – 2017. – № 2. – S. 28–29.
7. *Bykkynyna G. M., Safuanov A. R.* Nezhelatelnye lekarstvennye reakcyi nesteroidnykh protyvospal'yatel'nykh preparatov // *Molodoj uchenyj*. – 2015. – № 7. – S. 269–272.
8. *Romanenko T. G., Sulymenko O. M., Zhaloba G. M.* Efektyvnist oryiginalnykh nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ ta yix analogiv (dzheneriykiv) pry likuvanni khronichnogo tazovogo bolyu // *Akusherstvo. Gynekologiya. Genetyka*. 2017. – T. 3, № 1. – C. 32–37.
9. *Asghar W., Jamali F.* The effect of COX-2- selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review // *Inflammopharmacology*. – 2015 – V. 23, N 1. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0225-9>
10. *Ameri A., Khodarahmi G., Hassanzadeh F. et al.* Novel aldimine-type Schiff bases of 4-amino-5-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]-1,2,4-triazole-3-thione/thiol: Docking study, synthesis, biological evaluation, and anti-tubulin activity // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 2016. – V. 349, N 8. – P. 662–681. <https://doi.org/10.1002/ardp.201600021>
11. *Thakkar S. S., Thakor P., Doshi H., Ray A.* 1,2,4-Triazole and 1,3,4-oxadiazole analogues: Synthesis, MO studies, in silico molecular docking studies, antimalarial as DHFR inhibitor and antimicrobial activities // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – V. 25, N 15. – P. 4064–4075.
12. *Ahmad A., Varshney H., Rauf A. et al.* Synthesis and anticancer activity of longchain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4-triazol-3-thione and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazine derivatives // *Arabian J. Chem.* – 2017. – V. 10, Suppl. 2. – P. 3347–3357. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.015>
13. *Mahmoud M. R., Abou-Elmagd W. S. I., El-Shahawi M. M., Hekal M. H.* Novel fused and spiro heterocyclic compounds derived from 4-(4-amino-5-mercapto-4h-1,2,4-triazol-3-yl)phthalazin-1(2h)-one // *Eur. Chem. Bull.* – 2014. – V. 3, N 7. – P. 723–728. <https://doi.org/10.17628/ecb.2014.3.619-623>
14. *Goghani D. R., Jogel A. A., Sanghani A. M., Mehta J. P.* Synthesis and pharmacological screening of 1,2,4-triazole drivatives // *Indian J. Chem.* – 2015. – V. 54B. – P. 556–564. <https://doi.org/10.18052/www.scipress.com/ILCPA.68.10>
15. *Rybolovlev Ju. R., Rybolovlev R. S.* Dozirovanie veshhestv dlja mlekoopitajushhih po konstantam biologicheskoy aktivnosti // *Doklady AN SSSR*. – 1979. – № 6. – C. 1513–1516.
16. *Stefanov O. V.* Doklinični doslidžennja likars'kyx zasobiv: metod. rekomendaciji. – K.: Avicena, 2001. – S. 292–306.
17. *Vukolov E.* Fundamentals of statistical analysis. Workshop on statistical methods and operations research using STATISTICA and EXCEL packages: Uch. allowance. – M.: Forum, 2008. – 464 s.

Надійшла до редакції 5 квітня 2019 р.

Прийнято до друку 3 вересня 2019 р.

Н. М. Чаленко¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6087-2201>),

П. А. Безуглий²,

Г. О. Сирова¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8849-9755>),

І. С. Чекман³ (<https://orcid.org/0000-0002-3552-2779>),

А. М. Демченко⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ Харківський національний медичний університет

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків

³ Київський медичний університет

⁴ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

СИНТЕЗ ТА АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ ПІРОЛІНОВИХ ПОХІДНИХ 2-((4-АМІНО-5-(ФУРАН-2-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4Н-3-ІЛ)-СУЛЬФАНИЛ)-N-АЦЕТАМІДІВ

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазол-3-тіону, синтез, структура, фізико-хімічні властивості, антиексудативна активність

А Н О Т А Ц І Я

Постійний пошук нових лікувальних препаратів зумовлює значна кількість захворювань, патологічних станів, для яких лікування наявними препаратами не ефективно або спричинює звання та велику кількість побічних ефектів. Тому метою сучасної фармації є мінімізація токсичності ліків і створення нових сучасних вітчизняних фармацевтичних засобів, які були б більш ефективними і відносно нетоксичними.

Похідні 1,2,4-триазолу мають значний синтетичний, фармакологічний потенціал, тому вивчення синтетичних методів одержання нових структур, їх фізичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей може стати підґрунтям для розширення спектра фармакологічних властивостей синтезованих похідних.

Метою роботи було обрання на основі досліджень *in silico* базових структур 1,2,4-триазол-3-тіону та спрямований синтез нових потенційних біологічно активних речовин, визначення їх будови та фізико-хімічних властивостей. У статті описано синтез нових піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4Н-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів. Ацетаміди отримували шляхом алкілування 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіона N-арилзаміщеними α-хлорацетамідами в присутності КОН. За допомогою конденсації Пааля-Кнора аміногрупу в положенні 4 триазольного циклу модифікували в пірольній фрагмент. Встановлено фізико-хімічні характеристики, хімічну структуру й антиексудативну активність отриманих сполук.

Оцінку антиексудативної активності піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4Н-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів здійснювали в експериментах на білих щурах в дозі 10 мг/кг порівняно з референс-препаратом диклофенаком натрію. При моделюванні формалінового набряку об'єм лапи вимірювали за допомогою плетизмометра до введення препаратів та на фоні максимального набряку через 4 години після введення формаліну. Вперше синтезували 24 сполуки: 4 піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4Н-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів. У 91% нових синтезованих сполук виявлена антиексудативна активність, 5 сполук (10.9, 10.10, 10.15, 10.21, 10.1) за антиексудативною активністю перевищували референс-препарат. Вважається перспективним дослідити ці сполуки за наявністю або відсутністю у них аналгетичної активності.

Н. Н. Чаленко¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6087-2201>),

П. А. Безуглий²,

А. О. Сырочая¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8849-9755>),

И. С. Чекман³ (<https://orcid.org/0000-0002-3552-2779>),

А. М. Демченко⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ Харьковский национальный медицинский университет

² Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

³ Киевский медицинский университет

⁴ ГУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», г. Київ

СИНТЕЗ И АНТИЭКСУДАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-((4-АМИНО-5-(ФУРАН-2-ИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4Н-3-ИЛ)-СУЛЬФАНИЛ)-N-АЦЕТАМИДОВ

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазол-3-тиона, синтез, структура, физико-химические свойства, антиэкссудативная активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Постоянный поиск новых лекарственных препаратов обусловлен значительным количеством заболеваний, патологических состояний, для которых лечение имеющимися препаратами неэффективно или вызывает привыкание и большое количество побочных эффектов. Поэтому целью современной фармации является минимизация токсичности лекарств и создание новых современных отечественных фармацевтических средств, которые были бы более эффективными и относительно нетоксичными.

Производные 1,2,4-триазола обладают значительным синтетическим, фармакологическим потенциалом, поэтому изучение синтетических методов получения новых структур, их физических, физико-химических, биологических свойств может стать основой для расширения спектра фармакологической активности синтезированных производных.

Целью работы был выбор на основе исследований *in silico* базовых структур 1,2,3-триазола-3-тиола и направленный синтез новых потенциально биологически активных веществ, определение их строения и физико-химических свойств, оценка антиэкссудативной активности. Синтез пиролиновых производных 2-((4-амино-5(фуранов-2-ил)-1,2,4-триазола-4*H*-3-ил)-сульфанил)-*N*-ацетамидов осуществляли поэтапно.

В статье описан синтез новых пиролиновых производных 2-((4-амино-5(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-4*H*-3-ил)-сульфанил)-*N*-ацетамида. Ацетамиды получали путем алкилирования 2-((4-амино-5(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиона *N*-арилзамещенными α -хлорацетамидами в присутствии KOH. С помощью конденсации Паала–Кнорра аминогруппу в положении 4 триазольного цикла модифицировали в пирольный фрагмент. Установлены физико-химические характеристики, химическая структура и антиэкссудативная активность полученных соединений.

Антиэкссудативную активность соединений определяли в экспериментах на белых крысах в дозе 10 мг/кг в сравнении с референс-препаратом диклофенаком натрия при моделировании формалинового отека. Объем лапы измеряли при помощи плетизмометра до введения препаратов и на фоне максимального отека через 4 часа после введения формалина. Впервые синтезировали 24 соединения: 4 пиролиновых производных 2-((4-амино-5(фуранов-2-ил)-1,2,4-триазола-4*H*-3-ил)-сульфанил)-*N*-ацетамидов. У 91% вновь синтезированных соединений выявлена антиэкссудативная активность, 5 соединений (10.9, 10.10, 10.15, 10.21, 10.1) по антиэкссудативной активности превышали референс-препарат. Считается перспективным исследовать эти соединения относительно наличия или отсутствия у них анальгетической активности.

N. M. Chalenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6087-2201>),

[P. A. Bezugly](#) ²,

G. O. Syrova ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8849-9755>),

I. S. Chekman ³ (<https://orcid.org/0000-0002-3552-2779>),

A. M. Demchenko ⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ Kharkiv National Medical University

² National University of Pharmacy, Kharkiv

³ Kyiv Medical University

⁴ SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv
SYNTHESIS AND ANTIEXUDATIVE ACTIVITY OF PYROLIN DERIVATIVES 2-((4-AMINO-5-(FURAN-2-YL)-1,2,4-TRIAZOL-4*H*-3-IL)-SULFANIL)-*N*-ACETAMIDES

Key words: derivatives of 1,2,4-triazol-3-thione, synthesis, structure, physicochemical properties, antiexudative activity

ABSTRACT

The continuous research of new effective drugs is associated with a significant number of diseases, pathological conditions. Conventional treatment with existing drugs could be ineffective, or addictive, and have a large number of side effects. Therefore, the aim of modern pharmacy is to minimize the toxicity of drugs and create new modern domestic medicine that would be more effective in relation to their activity and relatively non-toxic.

Derivatives of 1,2,4-triazol have considerable synthetic, pharmacological potential. That's why study of the synthetic methods of the new structures obtain, its physical, physico-chemical, biological properties may become the basic for their spector of the synthesized derivatives and biological activity widening.

The aim of the work: choice on the investigation ground *in silico* the basic structures 1,2,4-triazol-3-thione and the special purpose synthesis of the new potential biological active compounds, definition its structure and physico-chemical properties mark of antiexudative activity. The synthesis of pyroline derivatives of 2-((4-амино-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-4*H*-3-ил)-сульфанил)-*N*-ацетамидов was accomplished by stages.

The article describes the synthesis of new pyroline derivatives 2-((4-амино-5(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-4*H*-3-ил)-сульфанил)-*N*-ацетамидов. Ацетамиды были получены алкилированием 2-((4-амино-5(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиона *N*-арилзамещенными α -хлорацетамидами в присутствии KOH. С помощью Паала–Кнорра конденсации аминогруппы в положении 4 триазольного цикла модифицировали в пирольный фрагмент. Физические и химические характеристики, химическая структура и антиэкссудативная активность полученных соединений были установлены.

Anti-exudative activity of compounds was investigated in the experiments on the white rats in the doses 10 mg/kg comparately with reference drug-diclophenac natrium in formalin edema modulation. The paw size was measured by pletismography before drugs introduction. For the first time 24 compounds have been synthesized: 4 pyroline derivatives 2-((4-амино-5(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-4*H*-3-ил)-сульфанил)-*N*-ацетамидов. In 91% of the new synthesized derivatives the antiexudative properties have been found, 5 compounds (10.9, 10.10, 10.15, 10.21, 10.1) by anti-exudative activity have exceeded the reference drug. It is considered that the investigations of these compounds by presence or absence analgesics activities are perspective.

Електронна адреса для листування з авторами: medchem1@ukr.net
(Чаленко Н. М.)