

УДК 547.192:615.015.35

© 2007

**Панасенко О.І., Книш Є.Г., доктори фармацевтичних наук,
Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., кандидати фармацевтичних наук,
Гоцуля А.С., Маковик Ю.В., асистенти,
Куліш С.М., аспірант*,
Запорізький державний медичний університет,
Іздецький В.Й., доктор ветеринарних наук,
Луганський національний аграрний університет,
Киричко Б.П., кандидат ветеринарних наук,
Полтавська державна аграрна академія**

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СОЛЕЙ 2-(5-R'-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО) АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Постановка проблеми.

Похідні 1,2,4-тріазолу, як потенційно біологічно активні сполуки, викликають неабиякий інтерес серед науковців фармацевтичної галузі.

Огляд джерел. Різноманітні біологічна дія поряд із незначною токсичністю створюють підґрунтя для отримання нових сполук із вираженою фармакологічною активністю. Тому ми вважали за доцільне синтезувати й вивчити біологічну активність деяких похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону (1-4).

Кислоти являють собою кристалічні речовини білого кольору, важкорозчинні у воді, розчинні у розчинах мінеральних кислот та органічних розчинників, а також у розчинах карбонатів лужних металів (6-7).

Матеріали і методи. Солі вказаних кислот одержано взаємодією 2-(5-R')-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)-ацетатних кислот (де R' = метил; феніл; фуран-2-іл; 2-, (3-, 4-) -нітрофеніл; піридин-2-іл; піридин-3-іл; R = 2-метоксифеніл; феніл) із натрію та калію гідрокарбонатом, магнію оксидом, кальцію карбонатом, розчином аміаку у водному середовищі, диетиламіном, моноетаноламіном, диетаноламіном, морфоліном, піперидином, диметиламіном, диетилетаноламіном у середовищі пропанолу.

Отримані таким чином солі являють собою білі кристалічні речовини, важкорозчинні в органічних розчинниках і легкокорозчинні у воді.

Для перекристалізації сполук були використані наступні розчинники: ізопропанол, суміш ета-

Вивчені фізико-хімічні властивості синтезованих солей 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтїо) ацетатних кислот. Будова отриманих сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу УФ-, ІЧ – спектроскопій. Вивчені окремі види біологічної дії.

нол-вода (2:1), вода, суміш діоксан : вода (3:1), етанол.

Будова синтезованих сполук підтверджувалася нами за допомогою еле-

ментного аналізу, УФ-, ІЧ-спектроскопій, а їх індивідуальність – за допомогою тонкошарової хроматографії. В ІЧ спектрах сполук наявні смуги поглинання СОО-груп у межах 1750-1720 см⁻¹.

Результати досліджень. У результаті проведених досліджень відпрацьовані схеми синтезу деяких біологічно активних сполук:

2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтїо) ацетатні кислоти.

До розчину 0,01 М NaOH у 25 мл води додають 0,01 М 5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіону і 0,01 М монохлорацетатної кислоти. Суміш кип'ятять до нейтрального середовища (дві години), осад відфільтровують, промивають водою й висушують.

Натрієва сіль 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтїо) ацетатної кислоти.

До розчину 0,01 М NaHCO₃ у 30 мл води додають 0,01 М 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтїо) ацетатної кислоти. Суміш підігрівують до повного розчинення кислоти, охолоджують, розчин випаровують.

Калієва сіль 2-(5-(метил-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтїо) ацетатної кислоти.

До розчину 0,01 М KHCO₃ у 30 мл води додають 0,01 М 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтїо) ацетатної кислоти. Суміш підігрівують до повного розчинення кислоти, охолоджують, розчин випаровують.

* Керівник – доктор фармацевтичних наук Книш Є.Г.

Кальцієва сіль 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатної кислоти.

До 0,005 М СаСО₃ у 30 мл води додають 0,01 М 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатної кислоти. Суміш кип'ятять 2 години, охолоджують, розчин випаровують.

Магнієва сіль 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатної кислоти.

До 0,005 М MgO у 30 мл води додають 0,01 М 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатної кислоти. Суміш кип'ятять дві години, охолоджують, розчин випаровують.

Амонієва сіль 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатної кислоти.

До розчину 0,01 М 25% NH₄OH у 15 мл води додають 0,01 М 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатної кислоти. Суміш підігрівують до повного розчинення кислоти, охолоджують, розчин випаровують.

Органічні солі 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатної кислоти.

До розчину 0,01 М 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатної кислоти у 30 мл пропанолу додають 0,01 М органічної основи. Суміш підігрівують до повного розчинення, розчин залишають до випадання осаду відповідної солі.

Нами вивчено протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, гепатопротекторну, імуностимулюючу та протизапальну активності солей. Вивчення протимікробної й протигрибкової активності проводили на окремих тест-мікробах (представниках грампозитивних і грамнегативних бактерій). Для вирощування грибків використовували середовище Сабуро (рН 6,6-6,8). Навантаження їх становило 50000 репродуктивних

тілець в 1 мл. Антимікробна активність оцінювалася за мінімальною бактеріостатичною (МБсК) або мінімальною мікостатичною (ММсК) концентрацією хімічної сполуки мкг/мл. При цьому встановлено, що вказані сполуки за своєю активністю не перевищують еталонів порівняння.

Протизапальну активність синтезованих сполук ми вивчали на білих щурах вагою 120-150 г. Запалення викликали шляхом введення внутрішньом'язово в одну із кінцівок 0,1 мл 2,5% розчину формаліну за методом Ю. В.Стрельникова (5). Так, при дослідженні протизапальної активності серед отриманих речовин необхідно виділити морфолінієву та амонієву солі 2-(5-феніл-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатної кислоти, моноетаноламонієва сіль 2-(5-феніл-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатної кислоти. Ці сполуки за силою своєї дії наближаються до індометацину, а остання перевищує її.

Заслуговує на увагу вивчення антиоксидантної, гепатопротекторної та імуностимулюючої активності. Встановлено, що піперидинієва сіль 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатної кислоти, згідно з цими видами активності, перевищує дію відомого препарату тіотриазоліну.

Висновок. Здійснено синтез нових сполук, похідних 2-(5-R'-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатних кислот, будову яких підтверджено за допомогою елементного аналізу УФ-, ІЧ – спектроскопій. Вивчено антимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, гепатопротекторну, імуностимулюючу та протизапальну активності нових сполук.

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Казіцына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. – М.: Высшая школа, 1971. – 264 с.
2. Каплаушенко А.Г., Книш Є.Г., Панасенко О.І. Синтез, перетворення і біологічна активність в ряду 5-(2-, (3-, 4-)–нітрофеніл)-2,4-дигідро-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 98-101.
3. Парченко В.В., Маковик Ю.В., Книш Є.Г. и др. Изучение противомикробной и противогрибковой активности некоторых производных 5-гетерил-2,4-дигидро-1,2,4-тріазол-3-тіонов, 2-бензилиден-1,2,4-тріазоло-(3,4-В)-тіазол-3-(2Н)-онов и бензилиденгидразидов-5-гетарил-2,4-дигидро-1,2,4-тріазол-3-меркаптоуксусных кислот // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2004. – Вип. XII. – С. 72 – 76
4. Парченко В.В., Панасенко А.И., Книш Е.Г. Синтез и биологическая активность некоторых производных 5-фуран-2-ил-4-фенил-2,4-дигидро-1,2,4-тріазол-3-тіонов // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2005. – Вип. XIV. – С. 263 – 266.
5. Стрельников Ю.В. Сравнительная характеристика противовоспалительного действия некоторых пиримидиновых производных // Фармакология и токсикология. – 1960. – Т. 23, №7. – С.526 – 531.
6. 5-Нітрофеніл-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіоацетатні кислоти як біологічно активні сполуки / А.Г. Каплаушенко, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко // Медична хімія. – 2005. – №1. – С. 92-94.
7. Sudan S., Gupta R. // J. Chem. Indian.-1996.- Vol. 73, №11. – P. 625-626.