

УДК 547.792'367:615.31:615.212]-047.37

А. А. САФОНОВ, О. І. ПАНАСЕНКО, Є. Г. КНИШ

Запорізький державний медичний університет

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ 4-((R-ІДЕН)АМІНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)- 4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

*Стаття містить результати дослідження аналгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів на моделі термічного подразнення кінцівок – «гаряча пластина». Серед досліджених сполук знайдені 2 речовини, які перевищують еталон порівняння анальгін. Найбільш активною сполукою серед вперше синтезованих є 4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол.*

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол; аналгетична активність; «гаряча пластина»

### ВСТУП

Проблема знеболювання останнім часом дуже гостро стоїть перед лікарями. Основна частина знеболюючих – це нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ). Але поряд з достатньо високою активністю вони є токсичними та мають цілу низку побічних дій.

В умовах розвитку сучасної науки і техніки постає питання створення нових аналгетичних засобів, які б не володіли наркотичним ефектом, мали невелику кількість або зовсім не мали побічних дій та за своєю знеболюючою активністю перевищували наркотичні аналгетики.

Проаналізувавши літературні джерела [2, 3, 4] за останнє п'ятиріччя, ми вважаємо, що перспективним у цьому плані є похідні 1,2,4-триазолу, а саме 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолі.

Метою роботи було дослідження аналгетичної дії 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів на моделі термічного подразнення кінцівок – «гаряча пластина».

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження впливу 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів на центральний компонент ноцицептивної системи здійснювалось на моделі термічного подразнення кінцівок – «гаряча пластина» [4]. Вивчення аналгетичної активності проведено на групі білих нелінійних щурів обох статей вагою 160-230 г.

При визначенні початкового порогу больової чутливості досліджуваних речовин на моделі «гаряча пластина» як подразник використовувалась закріплена металева пластина з температурою 55 °С (дана температура підтримується за допомогою термостату). Обчислюється час відповідної реакції в секундах (облизування лапок, виплигування, писк). Потім швидкість цієї ж реакції враховується після введення тваринам досліджуваної речовини, і її зміни виражаються у відсотках від вихідної.

Аналгетична активність визначається за здатністю досліджуваних речовин змінювати поріг больової чутливості дослідних тварин порівняно з контрольними і виражається у відсотках. На моделі «гаряча пластина» аналгетичну активність розраховували за формулою:

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

де: AA – аналгетична активність у %;

$\Delta T_d$  – різниця у латентному періоді відповідної реакції у групі дослідних тварин до та після введення потенційного аналгетика;

$\Delta T_k$  – різниця у латентному періоді відповідної реакції у групі контрольних тварин до та після введення розчинника.

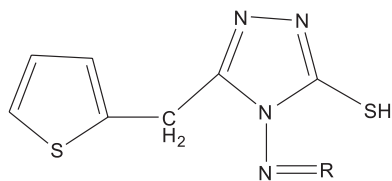
Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методів параметричної статистики (t-критерію Стьюдента).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень нових 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-

Таблиця 1

## СТРУКТУРНІ ФОРМУЛИ 4-((R-ІДЕН)АМІНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛИ



Сполука	R
I	H
II	3-нітробензиліден
III	1-(феніл)етиліден
IV	4-диметиламінобензиліден
V	4-фторобензиліден
VI	тіофен-2-ілметилен
VII	3,4-дифторобензиліден
VIII	2-хлор-6-фторобензиліден

тіолів (де R – 2H, 1-фенілетиліден, 3-нітробензиліден, 4-диметиламінобензиліден, 4-фторобензиліден, тіофен-2-ілметилен, 3,4-дифторобензиліден, 2-хлор-6-фторобензиліден) було встановлено, що 2 сполуки перевищують еталон порівняння анальгін.

Найбільш активною сполукою серед вперше синтезованих речовин є 4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол (II), який перевищує препарат порівняння анальгін на 88,19%.

4-((4-Фторобензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол (V) проявляє аналгетичну активність на 130,64 %, що перевищує еталон порівняння анальгін.

Заміна 4-фторобензиліденового радикалу на 1-(феніл)етиліденовий (III) призводить до зниження ефекту.

Введення в молекулу 4-((1-фенілетиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу (III) замість 1-фенілетиліденового радикалу 4-диметиламінобензиліденовий (IV) або тіофен-2-ілметиленовий (VI), або 3,4-дифторобензиліденовий (VII), або 2-хлор-6-фторобензиліден (VIII) призводить до значного зниження аналгетичної дії.

## ВИСНОВКИ

- В результаті проведених досліджень нових 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів було встановлено, що 2 сполуки перевищують еталон порівняння анальгін.
- Найбільш активною сполукою серед вперше синтезованих речовин є 4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, який перевищує препарат порівняння анальгін на 88,19 %.

Таблиця 2

## АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ 4-((R-ІДЕН)АМІНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Сполука	Середня різниця у латентному періоді до відповідної реакції, M ± m	P	Аналгетична активність, Δ%
Контроль	1,87 ± 0,24		0
Анальгін	4,30 ± 0,162	0,000078	129,34
I	1,17 ± 0,097	0,000738	-45,70
II	5,95 ± 0,28	0,0000013	217,53
III	3,81 ± 0,515	0,017526	76,46
IV	1,17 ± 0,155	0,047188	-37,58
V	4,32 ± 0,45	0,002202	130,64
VI	1,31 ± 0,176	0,007419	-39,15
VII	1,23 ± 0,141	0,002429	-42,99
VIII	1,29 ± 0,151	0,004074	-40,41

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.
- Пат. 75996 Україна, С 07 D 249/00, А 61 К 31/00. Похідні 1,2,4-триазолів, що проявляють аналгетичну активність / [Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, Є. С. Пругло та ін.]; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – Заявл.: 03.05.12. Опубл.: 25.12.12. – Бюл. № 24.
- Сафонов А. А. Аналгетична активність S-похідних 5-гетерил-4-(R-аміно)-1,2,4-триазол-3-тіолів / А. А. Сафонов, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Фармац. журн. – 2013. – № 2. – С. 84-87.
- Сафонов А. А. Вивчення аналгетичної активності похідних 5-R-4-R-1,2,4-триазол-3-тіолів / [А. А. Сафонов, Р. О. Щербина, Є. С. Пругло та ін.] // Сучасні проблеми біології, екології та хімії : зб. матер. міжнар. конф., присвяч. 25-річчю біол. ф-ту ЗНУ, 11-13 трав. 2012 р. – Запоріжжя, 2012. – С. 336-337.
- Synthesis and anti-inflammatory properties of novel 1,2,4-triazole derivatives [Електронний ресурс] / W. S. El-Serwy, N. A. Mohamed, E. M. Abbas, R. F. Abdel-Rahman // Res. Chem. Intermed. – Режим доступу: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11164-012-0781-9.pdf>.
- Synthesis, anti-inflammatory activity, and QSAR study of some Schiff bases derived from 5-mercapto-3-(4'-pyridyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl-thiosemicarbazide [Електронний ресурс] / [H. Saehdeva, D. Dwivedi, K. Arya et al.] // Med. Chem. Res. – Режим доступу: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00044-013-0507-6>.

**УДК 547.792'367:615.31:615.212]-047.37****А. А. Сафонов, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш****ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 4-((R-ИДЕН)АМИНО)-5-(ТИОФЕН-2-ИЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ**

Статья содержит результаты исследования анальгетической активности 4-((R-иден)амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов на модели термического раздражения конечностей – «горячая пластина». Среди исследованных соединений найдены 2 вещества, которые превышают эталон сравнения анальгин. Наиболее активным соединением среди впервые синтезированных является 4-((3-нитробензилиден)амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол; анальгетическая активность; «горячая пластина»

**UDC 547.792'367:615.31:615.212]-047.37****A. A. Safonov, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh****RESEARCH OF ANALGESIC ACTIVITY 4-((R-IDENE)AMINO)-5-(THIOPHEN-2-ILMETHYL)-4Н-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLS**

This article contains the results of a study of analgesic activity of 4-((R-idene)amino)-5-(thiophen-2-ilmethyl)-4Н-1,2,4-triazoles-3-thiols on the model of thermal stimulation of the limbs – “hot plate”. Among the investigated compounds it was found 2 substances that exceed the standard of comparison analginum. The most active compound is synthesized for the first time among 4-((3-nitrobenzylidene)amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4Н-1,2,4-triazole-3-thiol.

**Key words:** 1,2,4-triazoles; analgetic activity; “hot plate”

*Адреса для листування:*  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.  
Тел. (061) 233-61-97.  
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції  
05.06.2015 р.