

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.31.015:547.792'367'825.057.03/.04

DOI: 10.32352/0367-3057.6.20.06

Є. О. КАРПУН (<https://orcid.org/0000-0003-1816-812X>),

В. В. ПАРЧЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>), д-р фарм. наук, проф.

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА АНТИГІПОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ S-ПОХІДНИХ 4-R-5-(((3-(ПІРИДИН-4-ІЛ)-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ТІО)МЕТИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Ключові слова: синтез, 1,2,4-триазол, антигіпоксична активність

E. O. KARPUN (<https://orcid.org/0000-0003-1816-812X>),

V. V. PARCHENKO (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS, PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND ANTIGYPOXIC ACTIVITY OF SOME S-DERIVATIVES OF 4-ALKYL-5-(((3-(PYRIDIN-4-YL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-YL)THIO)METHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL

Key words: synthesis, 1,2,4-triazole, antihypoxic activity

Гіпоксія – це невідповідність потребуємої енергії клітини у системі мітохондріального окисного фосфорилування. Безпосередньою причиною недостатності є зниження концентрації кисню у мітохондріях. Антигіпоксанти являють собою лікарські засоби, які мають здатність підвищувати стійкість до кисневої недостатності та поліпшувати засвоєння кисню в організмі. Основні принципи механізму дії антигіпоксантів полягають у послабленні інгібування реакцій циклу Кребса, формуванні штучних редокс-систем та оптимізації утворення–витрачання АТФ у ході гліколізу [1].

Відомо, що на сьогодні сформувався величезний попит на створення нових антигіпоксичних препаратів зі сторони медицини. Велика кількість гіпоксичних станів із широким спектром їх формування зумовлює пошук нових засобів подолання кисневої недостатності.

Несумнівний інтерес у цьому питанні представляють похідні 1,2,4-триазолу [2–6]. Модифікація 1,2,4-триазольного ядра – це продуктивний шлях для створення оригінальних активних молекул із неплоскою будовою, завдяки зв'язуванню з субстратами із біомішеней [7]. На нашу думку, поєднання двох 1,2,4-триазольних ядер підвищить реакційну здатність молекули внаслідок збільшення активних центрів.

Метою нашої роботи було синтезувати нові похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів, де як алкільні замісники виступають метильний і етильний радикали, вивчити їх фізико-хімічні, спектральні показники та виконати фармакологічний скринінг на антигіпоксичну активність.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали S-похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів.

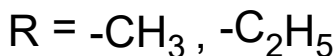
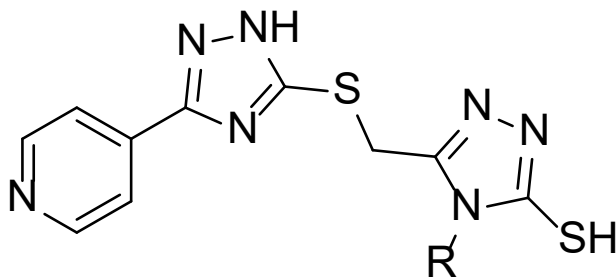


Рис. 1. Будова 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)гіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Визначення температури плавлення відбувалося за допомогою відкритого капілярного методу на приладі OptiMelt MPA100 із платиновим датчиком RTD та вимірюванням температури до 400 °C із роздільною здатністю 0,1 °C (США). Елементарний склад синтезованих сполук встановлено на універсальному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (Німеччина) (стандарт – сульфаніламід).

¹H Спектри (на 400 МГц і 100 МГц) записували в деетерованому диметилсульфоксид (ДМСО) на спектрометрі Varian MR-400 та аналізували за допомогою програми ADVASP™ Analyzer (Umatek International Inc.)

Індивідуальність сполук було підтверджено хромато-мас-спектрометричним методом на приладі Agilent 7890В із детектором 5977В (США).

Антигіпоксичну активність одержаних оригінальних сполук ряду фенацил та алкіл похідних біс-1,2,4-триазолів здійснювали на моделях гострої гіпоксії з гіперкапнією [8], яку відтворювали розміщенням щурів у скляні банки однакового об'єму (1 000 мл) і герметично закривали, перевертали уверх дном і ставили в кювету з водою для запобігання надходженню повітря. Препарат порівняння – мексидол 5% (Фармасофт, Росія) із концентрацією 200 мг/кг [9].

Результати дослідження та обговорення

Експериментальна хімічна частина

Синтез вихідних сполук (**I a**, **I b**) здійснено нами за загальновідомими методиками, які описані у роботах [10, 11]. Вихідні сполуки (1, 2) представляли собою жовті кристали, які добре розчинні у диметилформаміді (ДМФ) та ДМСО, та погано розчинні у воді. На рис. 2 зображено процес алкілювання 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)гіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу відповідними бромалканами (**II c-f**) та феноцилбромідами (**II g-j**).

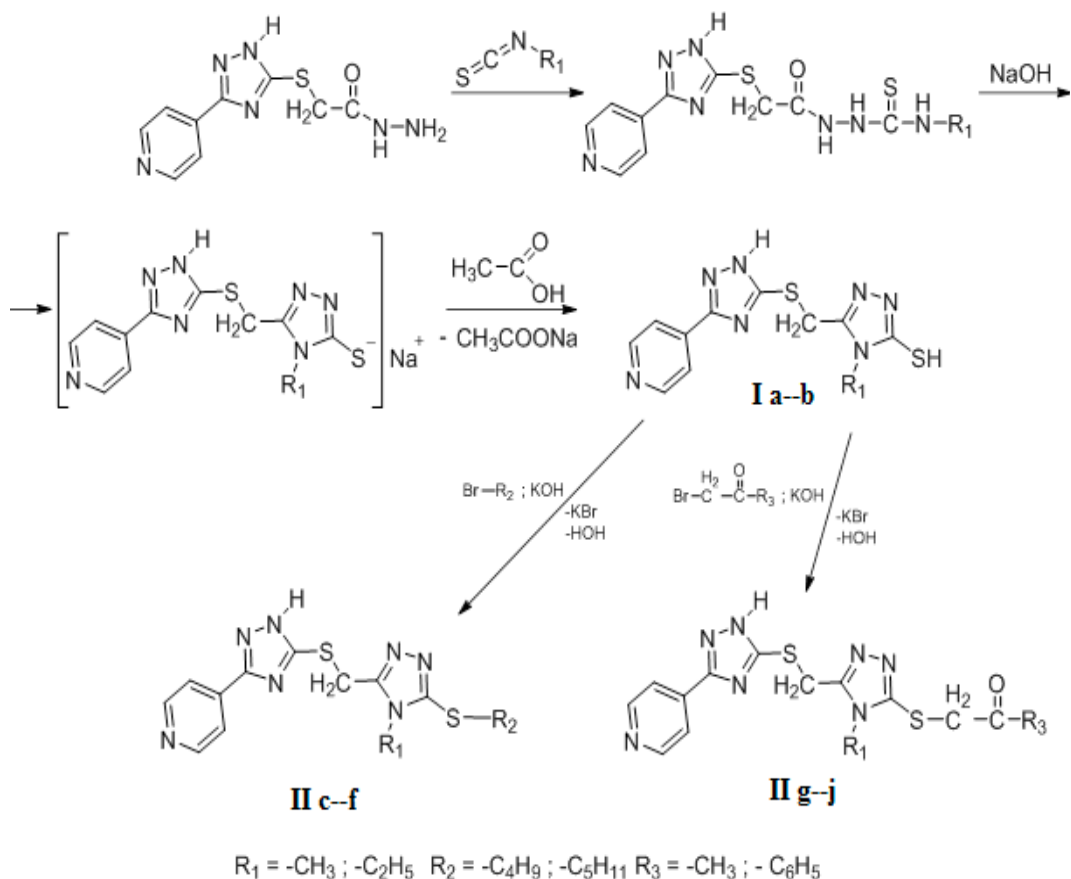


Рис. 2. Схема синтезу похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)гіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів:

- I a – R_1 = метил; I b – R_1 = етил;
- II c – R_1 = метил, R_2 = бутил;
- II d – R_1 = етил, R_2 = бутил;
- II e – R_1 = метил, R_2 = пентил;
- II f – R_1 = етил, R_2 = пентил;
- II g – R_1 = метил, R_3 = феніл;
- II h – R_1 = етил, R_3 = феніл;
- II i – R_1 = метил, R_3 = метил;
- II j – R_1 = етил, R_3 = метил

В усіх випадках для вдалого протікання реакції достатньо еквімолярного співвідношення реагентів. Усі синтезовані сполуки являли собою кристалічні речовини жовтого, помаранчевого та коричневого кольору, з вузькими інтервалами температур плавлення, розчинні у воді за кімнатної температури, малорозчинні у спиртах та практично не розчинні у неполярних розчинниках. Одержані сполуки кристалізували з суміші вода–метанол у співвідношенні 1:1.

Для підтвердження будови синтезованих молекул було використано методи елементного аналізу та спектроскопії ^1H ЯМР, які дають досить повне уявлення про структуру досліджуваних речовин. Хромато-мас-спектрометричні показники похідних 1,2,4-біс-триазолу підтвердили індивідуальність синтезованих сполук. Температури, мас-спектри, виходи та результати елементного аналізу речовин подано в табл. 1.

Фізико-хімічні константи синтезованих сполук

№	Формула	М. маса	[M] ⁺	T _{пл.} °C	Вихід, %	Елементний аналіз: обчислено (знайдено)			
						C	H	N	S
I a	C ₁₁ H ₁₁ N ₇ S ₂	305	305	220–222	86	43,26 (43,08)	3,63 (3,96)	32,11 (31,86)	21,00 (21,10)
I b	C ₁₂ H ₁₃ N ₇ S ₂	319	319	189–191	82	45,12 (45,45)	4,10 (4,00)	30,70 (30,50)	20,08 (20,09)
II c	C ₁₅ H ₁₉ N ₇ S ₂	361	360	168–170	69	49,84 (49,70)	5,30 (5,11)	27,12 (27,01)	17,74 (17,21)
II d	C ₁₆ H ₂₁ N ₇ S ₂	375	374	118–120	85	51,18 (51,37)	5,95 (5,90)	25,17 (25,06)	16,46 (16,41)
II e	C ₁₆ H ₂₁ N ₇ S ₂	375	374	197–199	89	51,18 (51,31)	5,95 (5,92)	25,17 (25,09)	16,46 (16,31)
II f	C ₁₇ H ₂₃ N ₇ S ₂	389	388	111–113	81	52,42 (52,39)	2,30 (2,25)	32,00 (32,02)	13,32 (13,19)
II g	C ₁₉ H ₁₇ N ₇ OS ₂	423	422	203–205	75	53,88 (53,95)	4,05 (4,09)	23,15 (23,01)	15,14 (15,04)
II h	C ₂₀ H ₁₉ N ₇ OS ₂	437	436	196–198	71	54,90 (54,95)	4,38 (4,29)	22,41 (23,51)	14,46 (15,34)
II i	C ₁₄ H ₁₅ N ₇ OS ₂	361	360	175–177	68	46,52 (46,53)	4,18 (4,15)	27,13 (27,18)	17,74 (17,70)
II j	C ₁₆ H ₁₇ N ₇ OS ₂	375	374	199–201	79	47,98 (47,99)	4,56 (4,45)	26,11 (26,18)	17,08 (17,00)

4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол

Білий порошок, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,46 (br. s., 3 H), 4,00 (s, 2 H), 7,83 (d, J = 5,02 Hz, 2 H), 8,66 (d, J = 5,02 Hz, 2 H)

4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол

Білий порошок, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (t, J = 7,03 Hz, 3 H), 3,32 (br. s., 2 H), 4,20 (q, J = 7,03 Hz, 2 H), 7,27 (t, J = 4,27 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 5,02 Hz, 1 H), 13,96 (br. s., 2 H)

4-(5-(((4-метил-5-(бутилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Жовтий порошок, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (t, J = 7,28 Hz, 3 H), 1,22–1,31 (m, 2 H), 1,80–1,88 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,07 (s, 2 H), 4,47 (t, J = 7,28 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 5,02 Hz, 2 H), 8,63 (d, J = 5,52 Hz, 2 H)

4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Жовтий порошок, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,67–0,85 (m, 3 H), 1,10–1,32 (m, 4 H), 1,79–1,95 (m, 2 H), 2,63 (br. s., 1 H), 3,82 (br. s., 3 H), 4,07 (s, 2 H), 4,49 (t, J = 7,03 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 4,52 Hz, 2 H), 8,65 (d, J = 4,50 Hz, 2 H)

4-(5-(((4-етил-5-(бутилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Червоний порошок, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (t, J = 6,50 Hz, 3 H), 1,26 (t, J = 7,50 Hz, 3 H), 1,81–1,88 (m, 2 H), 2,63 (br. s., 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 4,45–4,50 (m, 2 H), 7,83 (d, J = 4,50 Hz, 2 H), 8,65 (d, J = 4,50 Hz, 2 H)

4-(5-(((4-етил-5-(пентилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Червоний порошок, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,72–0,85 (m, 3 H), 1,10–1,32 (m, 8 H), 1,81–1,89 (m, 3 H), 3,69 (s, 2 H), 4,38–4,45 (m, 2 H), 7,82 (d, $J = 4,52$ Hz, 2 H), 8,59 (d, $J = 4,52$ Hz, 2 H)

2-(((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-фенілетан-1-он

Білий порошок, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,65 (3 H, s), 3,82 (2 H, s), 4,46 (2 H, s), 7,63 (2 H, dddd, $J = 8,5, 7,2, 1,4, 0,5$ Hz), 7,63–7,69 (3 H, 7,66 (tt, $J = 7,2, 1,5$ Hz), 7,52 (ddd, $J = 5,2, 2,7, 0,4$ Hz)), 7,97 (2H, dddd, $J = 8,5, 1,6, 1,5, 0,5$ Hz), 8,62 (2H, ddd, $J = 5,2, 1,8, 0,4$ Hz).

2-(((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-фенілетан-1-он

Білий порошок, $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,84 (2 H, s), 3,97 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,42 (2 H, s), 7,53 (2 H, dddd, $J = 8,5, 7,2, 1,4, 0,5$ Hz), 7,63–7,69 (3 H, 7,66 (tt, $J = 7,2, 1,5$ Hz), 7,66 (ddd, $J = 5,2, 2,7, 0,4$ Hz)), 7,97 (2 H, dddd, $J = 8,5, 1,6, 1,5, 0,5$ Hz), 8,56 (2 H, ddd, $J = 5,2, 1,8, 0,4$ Hz).

1-(((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он

Коричневий порошок, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16 (3 H, s), 3,64 (3 H, s), 3,70 (2 H, s), 4,40 (2 H, s), 7,70 (2 H, ddd, $J = 5,2, 2,7, 0,4$ Hz), 8,74 (2 H, ddd, $J = 5,2, 1,8, 0,4$ Hz).

1-(((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он

Коричневий порошок, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,14 (3 H, s), 3,93 (2 H, s), 3,84 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,42 (2 H, s), 7,66 (2 H, ddd, $J = 5,2, 2,7, 0,4$ Hz), 8,62 (2 H, ddd, $J = 5,2, 1,8, 0,4$ Hz).

Спектри ^1H ЯМР сполук характеризуються синглетним сигналом метиленового лінкєру у слабкому полі у ділянці 4,18–4,91 м. ч. Варто відзначити про ароматичні системи піридину, які фактично резонують у вигляді дуплетів або мультиплетів. Особливу увагу привертає константа спин-спінової взаємодії при атомах карбону – в піридиновому кільці, так, вона значно знижується, що свідчить про акцепторний вплив 1,2,4-триазольного кільця. Характерні сигнали S-алкільних залишків, які спостерігаються в регіоні, типовому для аліфатичних сполук у вигляді різноманітних сигналів в області 0,78–3,57 м. ч., метильний радикал при другому 1,2,4-триазольному кільці реєструється при 3,69 м. ч., у більш сильному полі, ніж S-метил-радикал, за рахунок вияву акцепторного впливу 1,2,4-триазола.

Експериментальна біологічна частина

Всі біологічні дослідження було проведено згідно з Європейською конвенцією по захисту хребетних тварин, використаних для експериментальних та інших наукових цілей і законом України № 3447-IV від 21. 02. 2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Результати досліджень оброблено сучасними статистичними методами аналізу «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки ($\pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використовували 3 рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$, $p < 0,01$ та $p < 0,001$

Антигіпоксичну активність одержаних сполук ряду S-заміщених 1,2,4-біс-1,2,4-триазолів здійснювали на моделях гострої гіпоксії з гіпертонією. Препарат мексидол (5%), досліджуванні речовини та ізотонічний розчин натрій хлориду вводили внутрішньошлунково в дозах 200 мг/кг. Дослідження кожної сполуки виконували на 5 білих щурах *Wistar* масою 280–400 г.

Аналіз, наведений в табл. 2, демонструє, що введення ацетильного радикалу спричинює посилення антигіпоксичних властивостей речовини (II g, II h). Підтвердженням цьому є той факт, що аналогічне введення феноцильної групи по атому сульфуру призводить до зменшення антигіпоксичної активності відносно ізотонічного розчину NaCl.

Т а б л и ц я 2

Антигіпоксична активність синтезованих сполук II c–II j (*n* = 5)

Сполука	Середня тривалість життя щурів, хв <i>M ± m</i>	Активність щодо контролю, %	Активність щодо мексидолу, Δ%
Контроль	36,9 ± 3,5*	–	-14,4
Мексидол	43,1 ± 3,3	116,8	–
II c	36,3 ± 4,8*	98,3	-15,8
II d	40,1 ± 3,7*	108,7	-7,0
II e	36,9 ± 2,2*	99,9	-14,4
II f	37,1 ± 2,8*	100,5	-14,0
II g	35,9 ± 3,1*	97,5	-16,5
II h	34,9 ± 5,4*	94,5	-19,1
II i	44,1 ± 4,5*	119,6	1,0
II j	41,2 ± 3,7*	111,6	-4,4

П р и м і т к а: * – дані статистично значущі стосовно мексидолу (*p* < 0,05).

На основі одержаних даних можна стверджувати, що довжина вуглеводневого ланцюга у четвертому положенні другого 1,2,4-триазолового циклу суттєво не впливає на антигіпоксичні властивості синтезованих сполук.

Найсприятливішим виявилось те, що сполука 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тио)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он збільшувала тривалість життя щурів щодо контролю в середньому на 19,6% та на 1,0% відносно мексидолу.

В и с н о в к и

1. Синтезовано нові S-похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів з ацил-арильними, ацил-алкільними та алкільними замісниками.

2. Вивчено їх спектральні показники, фізико-хімічні властивості в умовах ГХ/МС, елементного аналізу, ¹H ЯМР спектроскопії.

3. За результатами біологічних досліджень на антигіпоксичну дію встановлено, що 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тио)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он є сполукою, що перевищувала антигіпоксичну активність мексидолу та збільшувала тривалість життя щурів на 1,0% відносно препарату порівняння.

Список використаної літератури

1. Сейфулла Р. Д. Спортивная фармакология: справочник. – М.: Московская правда, 2001. – 101 с.
2. Одинова В. М., Книш Е. Г., Панасенко О. І. Синтез, фізико-хімічні властивості, антигіпоксична активність деяких 5-((5-(адамантан-1-іл)-4-Р-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил-N-Р1-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-((5-(адамантан-1-іл)-4-Р-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил-4-Р1-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 17–22.
3. Odyntsova V. M., Pruglo Ye. S. Synthesis, physical-chemical properties and the study of anti-hypoxemic activity of 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion alkylderivative // Запорж. мед. журн. – 2015. – № 2. – С. 93–96.
4. Сугак О. А., Панасенко О. І., Книш Е. Г. Антигіпоксична активність бензиліденгідрозидів 4-Р-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіоцтової кислоти // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 147–151. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103531>
5. Gotsulya A. S. Synthesis and physical properties of esters of 2-[5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 124–128. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103277>
6. Пругло Є. С. Антиоксидантна активність солей 2-(5-Р-4-аміно-1,2,4-тріазол3-ілтіо)оцтових кислот // Там само. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 25.
7. Borisenko N., Bushueva I., Parchenko V. et al. Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with Immuno-Modulating Activity // Res. J. Pharmacy Technol. – 2019. – V. 12, N 11. – P. 5255. <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2019.00909.0>
8. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А. В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
9. Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – № 1. – С. 2–12.
10. Shcherbyna R. Microwave-Assisted Synthesis Of Some New Derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4h-1,2,4-triazole-5-thioles // Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi. – 2019. – V. 43, N 3. – P. 220–229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>
11. Safonov A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances // Indonesian J. Pharmacy. – 2018. – V. 29, N 3. – P. 167. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm29iss3pp167>

Reference

1. Seifulla R. D. Sportyvnaiia farmakolohyia: spravochnyk. – М.: Moskovskaia pravda, 2001. – 101 s.
2. Odyntsova V. M., Knysh Ye. H., Panasenko O. I. Syntez, fizyko-khimichni vlastyvnosti, antyhipoksychna aktyvnist deiakykh 5-(((5-(adamantan-1-il)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)metyl)-N-R1-1,3,4-tiadiazol-2-aminiv ta 5-(((5-(adamantan-1-il)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)metyl)-4-R1-4H-1,2,4-triazol-3-tioliv // Aktualni pytannia farmatsevytchnoi i medychnoi nauky ta praktyky. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 17–22. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123590>
3. Odyntsova V. M., Pruglo Ye. S. Synthesis, physical-chemical properties and the study of anti-hypoxemic activity of 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion alkylderivative // Zaporzh. med. zhurn. – 2015. – № 2. – S. 93–96. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42123>
4. Suhak O. A., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Antyhipoksychna aktyvnist benzylidenhidrazydiv 4-Р-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіоцтової кислоти // Aktual. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 147–151. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103531>
5. Gotsulya A. S. Synthesis and physical properties of esters of 2-[5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid // Aktual. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 124–128. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103277>
6. Pruhlo Ye. S. Antyoksydantna aktyvnist soli 2-(5-Р-4-аміно-1,2,4-тріазол3-ілтіо)otstovykh kyslot // Aktual. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 25.
7. Borisenko N., Bushueva I., Parchenko V. et al. Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with Immuno-Modulating Activity // Res. J. Pharmacy Technol. – 2019. – V. 12, N 11. – P. 5255. <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2019.00909.0>
8. Metodychni vkazivky po doklinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv / Pid red. A. V. Stefanova. – К., 2001. – 567 s.
9. Voronina T. A. Antyoksydant meksydol. Osnovnye neiropsykhotropnye efekty y mekhanyzm deistvyia // Psykhofarmakolohyia y byolohyheskaia narkolohyia. – 2001. – № 1. – С. 2–12.
10. Shcherbyna R. Microwave-Assisted Synthesis Of Some New Derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4h-1,2,4-triazole-5-thioles // Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi. – 2019. – T. 43, № 3. – S. 220–229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>
11. Safonov A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances // Indonesian J. Pharmacy. – 2018. – V. 29, N 3. – P. 167. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm29iss3pp167>

Надійшла до редакції 30 вересня 2020 р.

Є. О. Карпун (<https://orcid.org/0000-0003-1816-812X>),
В. В. Парченко (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА АНТИГІПОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ S-ПОХІДНИХ 4-R-5-(((3-(ПІРИДИН-4-ІЛ)-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ТІО)МЕТИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Ключові слова: синтез, 1,2,4-триазол, антигіпоксична активність

А Н О Т А Ц І Я

Гіпоксія – це невідповідність потребуємої енергії клітини у системі мітохондріального окисного фосфорилування. Безпосередньою причиною недостатності являється зниження концентрації кисню у мітохондріях. На сьогодні сформувався величезний попит на створення нових антигіпоксичних препаратів. Відомо, що сполуки 1,2,4-триазолу можуть мати протимікробну, протизапальну, антигіпоксичну дію. Модифікація 1,2,4-триазольного ядра – це продуктивний шлях для створення оригінальних активних молекул із неплоскою будовою, завдяки зв'язуванню їх із субстратами з біомішеней. Похідні бис-1,2,4-триазолів можуть стати потенційними сполуками з антигіпоксичною дією.

Метою нашої роботи було синтезувати нові S-похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів, дослідити їх фізико-хімічні показники сучасними комплексними фізико-хімічними методами дослідження та здійснити первинний фармакологічний скринінг на антигіпоксичну активність на моделях гострої гіпоксії з гіпертонією.

Об'єктом дослідження стали S-похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. Структуру синтезованих сполук підтверджували за допомогою елементного аналізу (CHNS), ЯМР ¹H, індивідуальність молекул доведено хроматографічним мас-спектральним аналізом. Сигнали ЯМР ¹H для речовин узгоджуються зі запропонованою структурою. Вивчення антигіпоксичної активності одержаних сполук ряду S-заміщених бис-1,2,4-триазолів здійснювали на моделях гострої гіпоксії з гіпертонією, де як препарат порівняння використовували мексидол (5%) у дозі 200 мг/кг.

Синтезовано нові S-похідні 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (I а) та 4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (I б) з ацил-арильними, ацил-алкільними та алкільними замісниками. Вивчено їх спектральні показники, фізико-хімічні властивості в умовах ГХ/МС, елементного аналізу, ¹H ЯМР спектроскопії. За результатами біологічних досліджень на антигіпоксичну дію встановлено, що 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он є сполукою, що перевищувала антигіпоксичну активність мексидолу та збільшувала тривалість життя шурів на 1,0% відносно препарату порівняння.

Е. А. Карпун (<https://orcid.org/0000-0003-1816-812X>),
В. В. Парченко (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ S-ПРОИЗВОДНЫХ 4-АЛКИЛ-5-(((3-(ПИРИДИН-4-ИЛ)-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ИЛ)ТІО)МЕТИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛОВ

Ключевые слова: синтез, 1,2,4-триазол, антигипоксическая активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Гипоксия – это несоответствие потребляемой энергии клетки в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Непосредственной причиной недостаточности является снижение концентрации кислорода в митохондриях. На сегодняшний день сформировался огромный спрос на создание новых антигипоксических препаратов. Известно, что соединения 1,2,4-триазола могут обладать противомикробным, противовоспалительным, антигипоксическим действием. Модификация 1,2,4-триазольного ядра – это продуктивный путь для создания оригинальных активных молекул с неплоским строением, благодаря связыванию их с субстратами биомішеней. Производные бис-1,2,4-триазолов могут стать потенциальными соединениями с антигипоксическим действием.

Целью нашей работы было синтезировать новые S-производные 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолов, исследовать их физико-химические показатели современными комплексными физико-химическими методами исследования и провести первичный фармакологический скрининг на антигипоксическую активность на моделях острой гипоксии с гипертонией.

Объектом исследования стали S-производные 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолов. Структуру синтезированных соединений подтверждали с помощью элементного анализа (CHNS), ЯМР ¹H, индивидуальность молекул доказана хроматографическим масс-спектральным анализом. Сигналы ЯМР ¹H для веществ согласуются с предложенной структурой. Изучение антигипоксической активности полученных соединений ряда S-замещенных бис-1,2,4-триазолов осуществляли на моделях острой гипоксии с гипертонией, где в качестве препарата сравнения использовали мексидол (5%) в дозе 200 мг/кг.

Синтезированы новые S-производные 4-метил-5-(((3-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов (I a) и 4-этил-5-(((3-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов (I b) с ацил-арильными, ацил-алкильными и алкильными заместителями. Изучены их спектральные показатели, физико-химические свойства в условиях ГХ/МС, элементного анализа, ¹H ЯМР спектроскопии. По результатам биологических исследований на антигипоксическое действие установлено, что 1-((4-этил-5-(((3-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)пропан-2-он является соединением, которое превышает антигипоксическую активность мексидола и увеличивает продолжительность жизни крыс на 1,0% относительно препарата сравнения.

E. O. Karpun (<https://orcid.org/0000-0003-1816-812X>),

V. V. Parchenko (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND ANTIGYPOXIC ACTIVITY OF SOME

S-DERIVATIVES OF 4-ALKYL-5-(((3-(PYRIDIN-4-YL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-YL)THIO)METHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL

Key words: synthesis, 1,2,4-triazole, anti-hypoxic activity

ABSTRACT

Hypoxia is a discrepancy between the required energy of the cell in the mitochondrial oxidative phosphorylation system. The immediate cause of the deficiency is a decrease in the oxygen concentration in the mitochondria. Today there is a huge demand for the development of new anti-hypoxic drugs. It is known that 1,2,4-triazole compounds can have antimicrobial, anti-inflammatory, anti-hypoxic effects. Modification of the 1,2,4-triazole nucleus is a productive way to create original active molecules with a non-planar structure, for their binding to bio-target substrates. Derivatives of bis-1,2,4-triazoles may become potential compounds with anti-hypoxic action.

The aim of our work was to synthesize new S-derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols, to investigate their physicochemical parameters using modern complex physicochemical research methods and to conduct primary pharmacological screening for anti-hypoxic activity in models of acute hypoxia with hypertension.

The object of the study was the S-derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis (CHNS), ¹H NMR, the individuality of the molecules was proved by chromatographic mass spectral analysis. ¹H NMR signals for substances are consistent with the proposed structure. The study of the anti-hypoxic activity of the got compounds of the series of S-substituted bis-1,2,4-triazoles was carried out on models of acute hypoxia with hypertension, where Mexidol (5%) 200 mg/kg as a reference drug.

New S-derivatives of 4-methyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols (I a) and 4-ethyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols (I b) with acyl-aryl, acyl-alkyl and alkyl substituents. We studied their spectral parameters, physicochemical properties in the conditions of GC/MS, elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy. According to the results of biological studies on the anti-hypoxic effect, it was found that 1-((4-ethyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)propane-2-one is a compound that exceeds the anti-hypoxic activity of Mexidol and increases the lifespan of rats by 1.0% relative to the reference drug.

Електронна адреса для листування з авторами: ekarpun@yahoo.com

(Карпун Є. О.)