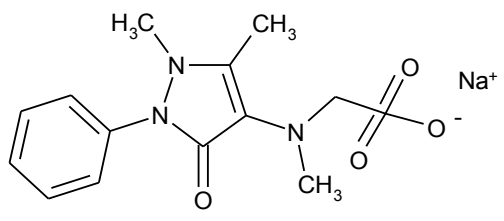


Корисна модель належить до фармацевтичної хімії і медицини та може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряду похідних 1,2,4-триазолу і застосована для фармакокорекції захворювань, що обумовлені больовим синдромом.

Сучасні анагетичні засоби поділяють на такі групи: опіоїдні (наркотичні) анагетики, які мають найбільш сильний ефект; ненаркотичні анагетики і нестероїдні протизапальні засоби; речовини змішаного механізму дії. Одним із основних завдань сучасних хіміків-фармакологів є створення такого препарату, який за анагетичною дією перевищував би активність наркотиків, не викликав звикання та був нетоксичним.

Прототипом речовин, що заявляються, є препарат "Анальгін", формули:



що використовується як анагетичний засіб (Машковский М.Д. Лекарственные средства. -Х.: Торсинг, 2002. - Т. 1.-540 с. (с. 159-160)).

Суттєві ознаки найближчого аналога і корисної моделі, що збігаються, є такі:

в структурі прототипу і корисної моделі присутні групи C-N, C=N.

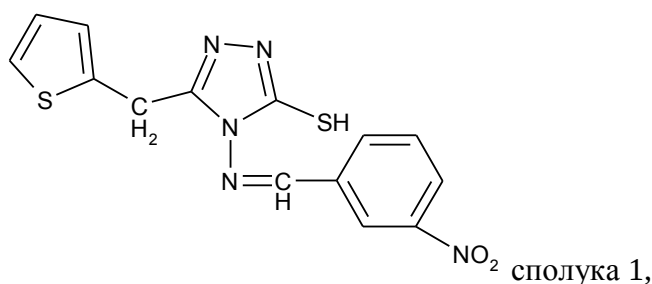
наявність в структурі нітрогеновмісних гетероциклів.

Корисна модель у порівнянні з найближчим аналогом дещо активніше проявляє анагетичну активність.

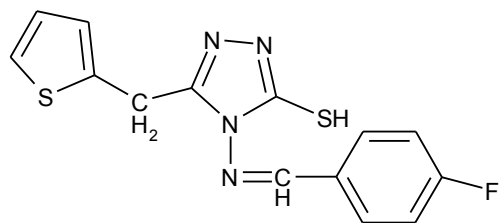
В основу корисної моделі поставлено задачу створення нових біологічно активних сполук, які мають у своєму складі ядро 1,2,4-триазолу, проявляють анагетичну активність і можуть застосовуватись як діюча речовина для створення оригінальних лікарських засобів.

Поставлена задача вирішується тим, що створено нові похідні 1,2,4-триазол-3-тіолу, що проявляють анагетичну дію:

4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол містить в п'ятому положенні тіофен-2-ілметильний замісник, 3-нітробензиліденовий радикал сполучений з аміногрупою, SH-групу і має формулу:

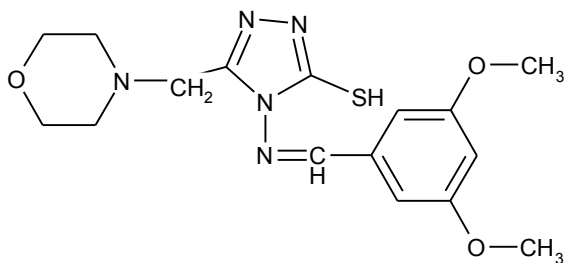


4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол містить в п'ятому положенні тіофен-2-ілметильний замісник, 4-фторбензиліденовий радикал сполучений з аміногрупою, SH-групу і має формулу:



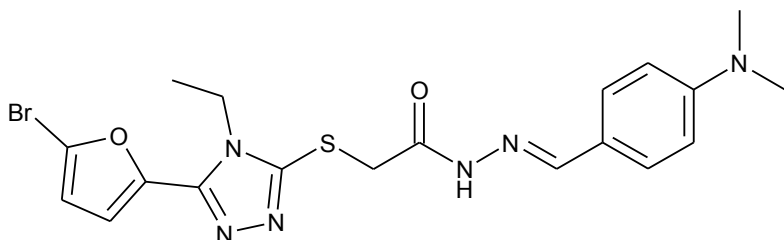
сполука 2,

4-((3,5-диметоксибензил іден)аміно)-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіол, що містить ядро 1,2,4-триазолу, фрагмент морфоліну за С₃ положенням, залишок 3,5-диметоксибензальдегіду, який з'єднаний з аміногрупою за N₄ положенням 1,2,4 - триазолового циклу і має формулу:



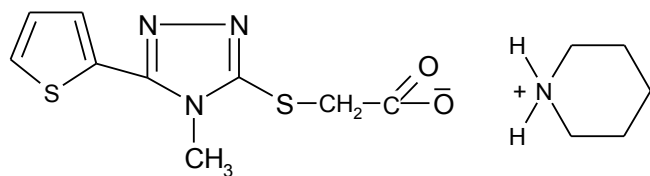
сполука 3,

2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(4-(диметиламіно)бензиліден)ацетогідразид містить в п'ятому положенні бромфуран-2-ільний замісник, етильний радикал за 4 положенням 1,2,4-триазолового циклу, 4-диметиламінобензиліденовий замісник сполучений з ацетогідразидною групою і має формулу



сполука 4,

піперидиній 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат містить тіофеновий замісник в 5 положенні, в положенні 4 ядра 1,2,4-триазолу метильний радикал, в положенні 3 ядра 1,2,4-триазолу двовалентний атом сірки, карбоксильну групу, з'єднану іонним зв'язком з піперидинієм, і має формулу:



сполука 5.

Сполуку 1, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу з 3-нітробензальдегідом в середовищі ацетатної кислоти.

Приклад 1

В круглодонну колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром

завантажують 0,01 моль (2,12 г) 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу у 20 мл ацетатної кислоти нагрівають до кипіння, додають 0,01 моль (1,51 г) 3-нітробензальдегіду. Поступово нагрівають до розчинення осаду. Через 24 години утворюється осад жовтого кольору. Для аналізу сполука очищена перекристалізацією з н-бутанолу.

Кристалічна речовина жовтого кольору з Тпл. 194-196 °С.

Вихід 4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу складає 86,42 %.

Вираховано: С 48,68 %, Н 3,21 %, N 20,28 %, S 18,57 %. $C_{14}H_{11}N_5O_2S_2$.

Знайдено: С 48,48 %, Н 3,22 %, N 20,22 %, S 18,54 %.

На мас-спектрі 4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу спостерігається пік псевдомолекулярного іону $[MH]^+$ з m/z 345, що підтверджує наявність синтезованої структури.

Сполуку 2, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу з 4-фторбензальдегідом в середовищі ацетатної кислоти.

Приклад 2

В круглодонну колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 0,01 моль (2,12 г) 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу у 20 мл ацетатної кислоти нагрівають до кипіння, додають 0,01 моль (1,24 г) 4-фторбензальдегідом. Поступово нагрівають до розчинення осаду. Через 24 години утворюється осад св.-жовтого кольору. Для аналізу сполука очищена перекристалізацією з н-бутанолу.

Кристалічна речовина св.-жовтого кольору з Тпл. 196-198 °С.

Вихід 4-((-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу складає 80,35 %.

Вираховано: С 52,81 %, Н 3,48 %, N 17,60 %, S 20,14 %. $C_{14}H_{11}FN_4S_2$.

Знайдено: С 52,86 %, Н 3,48 %, N 17,59 %, S 20,11 %.

На мас-спектрі 4-((-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу спостерігається пік псевдомолекулярного іону $[MH]^+$ з m/z 318, що підтверджує наявність синтезованої структури.

Сполуку 3, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 4-аміно-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу з 3,5-диметоксибензальдегідом в середовищі етилового спирту та присутності каталітичної кількості хлористоводневої кислоти.

Приклад 3.

В круглодонну колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 0,01 моль 4-аміно-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу в 20 мл етанолі. Додають 2 краплі хлоридної кислоти (38 %), 0,01 моль 3,5-диметоксибензальдегіду. Нагрівають до повного розчинення речовини та залишали при кімнатній температурі на 24 год. Після охолодження розчину випадає осад, який відфільтровують. Для аналізу речовину перекристалізують із н-бутанолу. Вихід складає 2,87 г (79 %). Жовта, кристалічна речовина з Тпл. 163-165 °С, розчинна у оцтовій кислоті, диметилформамід та нерозчинна у воді.

Знайдено, % С, 52.96; Н, 5.81; N, 19.31; S, 8.79

Вирахувано, % С, 52.88; Н, 5.82; N, 19.27; S, 8.82

На мас-спектрі 4-((3,5-диметоксибензиліден)аміно)-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу спостерігається пік псевдомолекулярного іону $[MH]^+$ з m/z 364, що підтверджує наявність синтезованої структури.

Сполуку 4, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразид з 4-диметиламінобензальдегідом в середовищі ацетатної кислоти.

Приклад 4

В круглодонну колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 0,01 моль 2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду у 20 мл ацетатної кислоти нагрівають до кипіння, додають 0,01 моль 4-диметиламінобензальдегіду. Поступово нагрівають до розчинення осаду. Через 24 години утворюється осад червоного кольору. Для аналізу сполука очищена перекристалізацією з н-бутанолу.

Кристалічна речовина червоного кольору з Тпл. 190-192 °С.

Вихід 2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(4-(диметиламіно)бензиліден)ацетогідразиду складає 92,8 %.

Вираховано: С 47,80 %, Н 4,43 %, N 17,60 %, S 6,72 %. $C_{19}H_{21}BrN_6O_2S$.

Знайдено: С 47,92 %, Н 4,41 %, N 17,65 %, S 6,70 %.

На мас-спектрі 2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(4-(диметиламіно)бензиліден)ацетогідразиду спостерігається пік псевдомолекулярного іону $[MH]^+$ з m/z 477, що підтверджує наявність синтезованої структури.

Сполуку 5, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти з піперидинієм у середовищі ізопропілового спирту та розчинення осаду на водяному огрівнику.

Приклад 5.

В круглодонну колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 2,55 г (0,01 моль) 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, 40 мл ізопропанолу та 0,85 г піперидинію. Суміш при постійному перемішуванні нагрівають на водяному огрівнику до розчинення осаду, охолоджують, випаровують до сухого залишку. Осад перекристалізують із суміші етанол:ацетон (1:1) і висушують на повітрі. Вихід складає 2,65,3 г (78 %). Світло-жовта кристалічна речовина з Тпл. 121-124 °С розчинна у воді та спиртах.

Вирахувано, % С 49,39, Н 5,92, N 16,46, О 9,40, S 18,84. $C_{14}H_{20}N_4O_2S_2$

Знайдено, % С 49,54, Н 5,94, N 16,44, О 9,40, S 18,86

На мас-спектрі піперидиній 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату спостерігається пік псевдомолекулярного іону $[MH]^+$ з m/z 341, що підтверджує наявність синтезованої структури.

Вплив нових похідних 1,2,4-триазолу на центральний компонент ноцицептивної системи вивчалась на моделі термічного подразнення кінцівок - "гаряча пластина".

Дослідження проведене 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 термостата). 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

$$AA = \frac{\Delta T_d}{\Delta T_k} \times 100\%$$

де AA - аналгетична активність у %;

ΔT_d - різниця у латентному періоді відповідної реакції у групі дослідних тварин до та після введення потенційного аналгетика;

ΔT_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 Стюдента).

Результати наведені в таблиці.

Таблиця

Аналгетична активність

№ з/п	Сполука	Середня різниця у латентному періоді до відповідної реакції, $M \pm m$	Аналгетична активність, А%
1	Контроль	$1,87 \pm 0,24$	0
2	Анальгін	$4,30 \pm 0,162$	129,34
3	4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол	$5,95 \pm 0,28$	217,53
4	4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол	$4,32 \pm 0,45$	130,64
5	Піперидиній 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	$6,59 \pm 0,66$	205,29
6	Контроль	$2,45 \pm 0,17$	0
7	Анальгін	$5,54 \pm 0,37$	126,20
8	2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(4-(диметиламіно)бензиліден)ацетогідр азид	$9,33 \pm 0,46$	281,16
9	Контроль	$1,29 \pm 0,44$	0
10	Анальгін	$2,91 \pm 0,65$	126,67
11	Піперидиній 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	$3,00 \pm 0,59$	133,33

Таким чином, похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів дещо активніше проявляють аналгетичну активність, ніж препарат порівняння анальгін.