

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОМОЧЕВИНЫ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА



**Болтабаев У. А.,
Абдувакилов Ж.У.**

Ташкентский государственный
стоматологический институт

Резюме

Алмашинган бензоилизотиоцианатларни α -аминокислоталар ва бирламчи гетероҳалқали аминлар билан реакцияси асосида тиомочевинани янги ҳосилалари синтез қилинди. Ўрганилган тиомочевина ҳосилалари орасидан 1-(4-нитробензоил)-3-(4-антипиринил) тиомочевина препарати яллиғланишга қарши энг юқори фаолликга эгаллиги аниқланди. Ушбу препаратни стоматологияда парадонтитни даволашда ва тиббиётда яллиғланишга қарши дори восита сифатида қўллаш учун чуқур ўрганиш тавсиф этилди.

Summary

The new thiourea derivatives were synthesized on the basis of the reaction of substituted benzoil isothiocyanates with α -amino acids and primary heterocyclic amines. It was established, that among the studied thiourea derivatives, the pre-paration of 1- (4-nitrobenzoyl) -3- (4-antipyrinyl) thiourea showed the highest anti-inflammatory activity. It was recommended further in-depth study of this drug for use in dentistry for the treatment of periodontitis and in medicine as anti-inflammatories.

Ключевые слова: галоген и нитрозамещенные бензоилизотиоцианаты, α -аминокислоты, p -аминобензолсульфо кислота, с 2-аминопиридин, 4-аминопиридин,

4-аминоантипирин, диметилформаида (ДМФА), производные тиомочевины, 1-(4-нитробензоил)-3-(4-антипиринил) тиомочевина, противовоспалительная активность, формалин, серотонин, гистамин, каррагенин, нитрат серебра.

В настоящее время в качестве противовоспалительных средств применяются производные пиразола, индола, салициловой, антралиновой и алкановых кислот, препараты золота, глюкокортикоиды и многие другие. Однако, при применении этих средств не всегда проявляется выраженный терапевтический эффект, весьма часто наблюдаются побочные явления и тяжелые осложнения [1-4].

По данным фармакологов введение галогенов и нитро-групп в пара-положении ядра бензоилизотиоцианатов усиливает физиологическую (в том числе противовоспалительную) активность замещенных бензоилизотиоцианатов. Эти данные согласуются с теорией двухточечного взаимодействия препаратов, которая используется для объяснения биологической активности этих веществ [5,6]. В связи с этим нами разработана новая стратегия исследования противовоспалительных препаратов, включающая тонкий органический синтез в ряду производных тиомочевины и оценку их фармакологических свойств.

Материалы и методы

С целью поиска биологически активных веществ среди производных тиомочевины, а также изучения зависимости проявляемых эффектов от строения соединений, нами синтезированы новые производные тиомочевины на основе реакции хлор-, бром-, йод- и нитрозамещенных бензоилизотиоцианатов с α -аминокислотами и p -аминобензолсульфо кислотой, с 2-аминопиридином, 4-аминопиридином, 4-аминоантипирином в среде диметил-формаида (ДМФА) согласно разработанной нами методике [7-8]:

Строение впервые полученных соединений подтверждено элементным анализом и спектральными данными, такими как ИК-, ПМР-спектроскопия и хромато-масс-спектрометрия.

Чистоту соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках SilufolUUV-254 в различных системах растворителей, проявляли парами йода.

Синтезированные вещества представляют собой кристаллы, горьковатого вкуса и своеобразного запаха, практически нерастворимые в воде, но хорошо растворимые в органических растворителях и растительных маслах.

Для изучения противовоспалительной активности испытанию подвергались свыше 40 вновь синтезированных производных тиомочевины [9-11].

Исследования проводились на 800 белых крысах, массой 140-250 г, 500 белых мышах, массой 18-24 г, 72 кролика, массой 1880-4000 г и 26 кошках, массой 2000-4000 г.

Противовоспалительная активность новых веществ, как правило, изучалась на моделях артритов, вызываемых различными флогогенными агентами, такими как формалин, серотонин, гистамин, каррагинин, нитрат серебра и др [12,13].

В качестве эталона для сравнения результатов исследования были использованы известные противовоспалительные средства – бутадион (100 мг/кг), а в отдельных сериях экспериментов амидопирин (100 мг/кг), вольтарен (15 мг/кг), индометацин (10 мг/кг) и ибупрофен (50 мг/кг), так как, по данным работ [14,15] и по результатам наших исследований, эти препараты в указанных дозах проявляют наиболее выраженную противовоспалительную активность.

Для правильной оценки противовоспалительного эффекта новых производных тиомочевины изучили их острую токсичность. Эти исследования проводили на белых мышах массой от 18 до 24 г. Каждую дозу испытывали на 6 животных. Исследуемое вещество вводили перорально и подкожно. За поведением животных наблюдали в течении 24 часов.

Цифровой материал подвергнут статистической обработке методом Стьюдента – Фишера и Личфильда – Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

Наиболее высокую противовоспалительную активность проявили 9 соединений, а также выявлено, что исследуемые вещества проявляют низкую токсичность (табл. 1).

Из приведенных данных (табл. 1) видно, что по влиянию на острый воспалительный отек лапки крыс, вызванный формалином, исследуемые производные тиомочевины по противовоспалительной активности превосходят бутадион. Среди производных тиомочевины наибольшей активностью обладают препараты I, II, III, IV, VIII. Они по способности тормозить развитие острого воспалительного отека превосходят бутадион в 1.8-2.4 раза.

Исходя из того, что среди исследованных производных тиомочевины наиболее высокую противовоспалительную активность проявил препарат 1-(4-нитробензоил)-3-(4-антипиринил)тиомочевина (VIII)[16] и будучи наименее токсичным, он был подвергнут углубленному фармакологическому исследованию.

Таблица 1. Противовоспалительная активность и относительная токсичность производных тиомочевины

№	Соединение	Доза, мг/кг	Противовоспалительная активность, %	Токсичность, ЛД ₅₀ , мг/кг
1	N-(п-хлорбензоил)-N ¹ -(карбок-сизтил)тиомочевина (I)	50	42.9	> 1500
		100	66.0	
		200	57.7	
2	N-(м-йодбензоил)-N ¹ -метионил-тиомочевина (II)	50	71.6	> 1500
		100	79.1	
3	N-(м-йодбензоил)-N ¹ -триптофанилтиомочевина (III)	50	69.9	> 2000
		100	46.6	
4	N,N-бис(п-бромбензоил)-N ¹ ,N ¹ -цистинил-бистиомочевина (IV)	50	49.4	> 2000
		100	60.2	
5	1-(п-хлорбензоил)-3-(4-сульфа-фенил)тиомочевина (V)	50	38.9	> 920
6	1-(п-нитробензоил)-3-(4-сульфафенил)тиомочевина (VI)	50	45.3	> 1530
7	1-(п-хлорбензоил)-3-(4-антипи-ринил)тиомочевина (VII)	50	57.6	> 3040
8	1-(п-нитробензоил)-3-(4-антипи-ринил)тиомочевина (VIII)	50	62.2	> 3700
		100	57.6	
9	1-(п-хлорбензоил)-3-(1,3,4-триазолил-1)тиомочевина (IX)	50	42.2	> 2400
11	Бутадион	50	32.4	> 430
12	Индометацин	10	35.1	> 47
13	Вольтарен	10	41.9	> 370

1. Влияние препарата VIII на каррагининовое воспаление

Изучение влияния профилактического введения отобранного соединения на острый воспалительный отек лапок крыс, вызванный каррагинином, показало что препарат VIII, начиная с дозы 10 мг/кг вызывает статистически достоверное снижение интенсивности развития отека лапок по отношению к контролю (табл.2).

2. Влияние препарата VIII на формалиновое, серотониновое и гистаминовое воспаление

Сходные результаты с вышеописанным (1.) получены и в других сериях экспериментов, где изучалось влияние VIII на интенсивность развития воспалительного отека, вызванного формалином, серотонином, гистамином (табл.3).

3. Влияние препарата VIII на экссудативную фазу воспаления

В опытах на крысах с экспериментальным перитонитом установлено, что VIII вызывал довольно значитель-

Таблица 3. Влияние 1-(п-нитробензоил)-3-(4-антипиринил)тиомочевины (VIII), вольтарена и бутадиона на воспаление, вызванное различными флогогенными агентами ($p < 0,05$)

Препарат	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Средний прирост объема лапок у крыс (мл) и массы ампутированных лапок у мышей (мг) от исходного уровня (I) и противовоспалительный эффект (%) по отношению к контролю (II)							
			Лечебный у мышей		Профилактический у крыс					
			формалин		формалин		серотонин		гистамин	
			I	II	I	II	I	II	I	II
VIII	10	6	65 ± 2.1	13.5*	0.57 ± 0.02	18.6	0.29 ± 0.02	41.4	0.31 ± 0.01	61.3
VIII	25	6	47 ± 2.8	34.4	0.49 ± 0.03	30.0	0.15 ± 0.01	70.1	0.4 ± 0.02	50.0
VIII	50	6	40 ± 2.1	48.8	0.32 ± 0.02	54.3	0.2 ± 0.01	60.9	0.41 ± 0.03	48.8
VIII	100	6	36 ± 3.6	54.3	0.28 ± 0.03	60.0	0.28 ± 0.02	44.8	0.58 ± 0.01	27.5
Вольтарен	10	6	37 ± 5.5	49.9	0.43 ± 0.03	38.6	0.24 ± 0.02	51.7	0.46 ± 0.02	42.5
Бутадион	50	6	51 ± 6.2	31.6	0.48 ± 0.03	31.4	0.32 ± 0.03	36.8	0.63 ± 0.03	21.3

* $p > 0,05$

Таблица 2. Влияние профилактического введения 1-(п-нитробензоил)-3-(4-анти-пиринил)тиомочевины (VIII) и некоторых известных противовоспалительных средств на каррагениновое воспаление ($p < 0,05$)

Препараты	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Средний объем лапок крыс, мл		Прирост объема лапок по отношению к исходному уровню, мл	Противовоспалительная активность, %
			до	Через 4 часа после		
			Инъекции каррагенина			
Контроль	-	6	0.57 ± 0.03	1.31 ± 0.07	0.74 ± 0.02	0
VIII	5	6	0.59 ± 0.04	1.27 ± 0.07	0.68 ± 0.04	8.1*
VIII	10	6	0.55 ± 0.03	1.12 ± 0.06	0.57 ± 0.03	23.0
VIII	25	6	0.58 ± 0.04	1.04 ± 0.06	0.46 ± 0.02	37.8
VIII	50	6	0.56 ± 0.03	0.84 ± 0.05	0.28 ± 0.03	62.2
VIII	100	6	0.56 ± 0.03	0.93 ± 0.06	0.37 ± 0.03	50.0
Вольтарен	10	6	0.55 ± 0.03	0.98 ± 0.05	0.43 ± 0.04	42.0
Индометацин	10	6	0.57 ± 0.04	1.05 ± 0.06	0.48 ± 0.02	35.9
Бутадион	50	6	0.54 ± 0.03	1.04 ± 0.07	0.50 ± 0.03	32.4

* $p > 0,05$

ное снижение экссудации. Наиболее высокое противовоспалительное действие наступало от дозы 50 мг/кг, хотя достоверного различия между дозами 25, 50 и 100 мг/кг не наблюдалось. Исследуемое производное тиомочевины на модели асептического перитонита оказывало выраженное антиэкссудативное действие и по активности превосходило вольтарен в 1.9 и бутадион в 3.0 раза.

4. Влияние препарата VIII на пролиферативную фазу воспаления

По методике Selye наблюдалось четкое тормозящее влияние VIII на экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. Установлено, что препарат VIII обладал довольно выраженным антипролиферативным действием. Оно довольно четко проявлялось и на модели воспаления с имплантацией «ватных шариков». Под влиянием препарата в дозах 25 и 50 мг/кг наблюдалась статистически достоверная задержка образования гранулемы.

5. Влияние препарата VIII на течение «адьювантного артрита»

Изучена эффективность препарата VIII в предотвращении или уменьшении выраженности экспериментальных артритов у животных. Наиболее удобной для этих целей является модель адьювантного артрита, так как воспроизводимость данной модели мало зависит от сезонных колебаний, пола, питания.

Наблюдения показали, что в контрольной группе симптомы заболевания появились в среднем на 7-10 суток после индукции полного адьюванта Фрейнда (ПАФ).

В начальном периоде первичная воспалительная реакция возникла в виде отека и покраснения. Через 8-13 дней от начала заболевания суставной синдром достигал максимальной тяжести, что проявлялось тяжелым полиартритом со значительным нарушением двигательной активности. Кроме суставов, нередко отмечалось поражение межпозвоночных сочленений, что

придавало хвосту характерную четкообразную форму. Развитие артрита сопровождалось выпадением шерсти, ринитом, диареей. Начиная с 19-22 дня после индукции ПАФ, наблюдался регресс симптомов, и к 30 дню наступала стойкая деформация вовлеченных в процесс суставов.

Введение VIII с профилактической целью (с момента инокуляции ПАФ по 14 день) существенно влияло на течение «адьювантного артрита». Так, в опытной группе артрит начинался позднее, снижалась заболеваемость животных, была ниже и «тяжесть суставного синдрома», что было отчетливее заметно при повышении дозы препарата (табл.4).

Введение VIII с лечебной целью (с 10 по 22 день после инокуляции ПАФ) умеренно снижало «тяжесть суставного синдрома», хотя достоверной разницы с контролем не было.

Таблица 4. Влияние 1-(п-нитробензоил)-3-(4-антипиририл) тиомочевины (VIII), вольтарена и бутадиона на течение «адьювантного артрита»

Препараты	Доза, мг/кг	День начала заболевания	«Тяжесть» суставного синдрома в баллах	
			Профилактическое действие	Лечебное действие
Контроль	-	8.3 ± 0.4	9.4 ± 0.8	11.6 ± 1.8
VIII	5	9.1 ± 1.2*	9.3 ± 1.0*	11.0 ± 0.8*
VIII	10	10.3 ± 1.5*	7.4 ± 1.6*	10.8 ± 0.6*
VIII	25	11.1 ± 2.2*	4.9 ± 1.5	9.8 ± 0.6*
VIII	50	14.7 ± 1.4	4.1 ± 1.0	8.6 ± 0.9*
VIII	100	15.2 ± 3.4*	3.9 ± 1.8	8.9 ± 1.0*
Вольтарен	10	12.8 ± 1.2*	5.0 ± 1.6	6.5 ± 5.1*
Бутадион	50	11.1 ± 1.0	6.0 ± 1.2	8.4 ± 0.9*

* p > 0,05 (по отношению к контролю)

6. Влияние препарата VIII на проницаемость капилляров

Изучение влияния препарата на проницаемость капилляров показало, что время появления синего пятна на месте нанесения ксилотола даже в контрольной группе изменялось в зависимости от времени введения трипановой сини. Это объясняется относительно поздним распознаванием пятна на фоне слабого окрашивания всей кожи животного из-за длительной циркуляции красителя в крови.

Анализируя данные эксперимента (табл.5), отмечено увеличение времени появления синего окрашивания, что свидетельствует о большей степени подавления проницаемости капилляров под влиянием VIII по сравнению с бутадионом.

Следует отметить и теоретическую значимость результатов скрининга производных тиомочевины, так как прослеживается определенная зависимость противовоспалительной активности исследуемых соединений от их химической структуры. В частности, соединения VII и VIII, в молекуле которых в положении 3 тиомочевины имеется 4-антипиририл, проявили наибольшую противовоспалительную активность. Довольно выраженную противовоспалительную активность проявили также соединения I, II, III, IV, в молекуле которых имеются аминокислотные остатки и соединения V и VI, в молекуле которых имеется остаток серной кислоты, проявили также высокую биологическую активность.

Таким образом, экспериментами установлено, что по способности подавлять на различных моделях экспериментальное воспаление препарат превосходит известные противовоспалительные препараты – вольтарен, индометацин, бутадион и амидопирин. Выраженно угнетает отдельные фазы воспаления (экссудативную и пролиферативную), вызванные внутрибрюшинным введением нитрата серебра и подкожной имплантацией «ватных шариков».

Профилактическое введение этого препарата статистически достоверно.

Таблица 5. Влияние 1-(п-нитробензоил)-3-(4-антипиририл) тиомочевины (VIII) и бутадиона на время появления «синего пятна»

Препараты	Доза, мг/кг	Время появления «синего пятна» в минутах через		
		5 минут	30 минут	60 минут
		после внутривенного введения красителя		
Контроль	-	4.0 ± 0.5	4.9 ± 0.2	7.8 ± 0.7
VIII	10	5.9 ± 0.3	6.3 ± 0.4	10.4 ± 0.5
VIII	25	7.7 ± 0.4	8.3 ± 0.2	15.3 ± 0.9
VIII	50	6.1 ± 0.6	6.9 ± 0.4	11.2 ± 0.8
Бутадион	50	4.3 ± 0.3*	5.6 ± 0.2	1.3 ± 0.3*

* p > 0,05 (по отношению к контролю)

Профилактическое введение этого препарата статистически достоверно уменьшает «тяжесть суставного

синдрома» при «адьювантном артрите» и в этом отношении препарат сравним с вольтареном и бутадионом.

Имеет сравнительно низкую токсичность и обладает значительной широтой противовоспалительного действия.

Выводы

1. Впервые синтезированы новые производные тиомочевины на основе реакции галоген- и нитрозамещенных бензоилизотиоцианатов с α-аминокислотами и первичными гетероциклическими аминами.

2. Исследованы противовоспалительная активность и острая токсичность 40 новых соединений и выявлено, что среди них 9 веществ проявляют высокую активность и низкую токсичность;

3. Наиболее высокую противовоспалительную активность проявил препарат-1-(п-нитробензоил)-3-(4-антипиририл) тиомочевина (VIII) и его можно рекомендовать для дальнейшего углубленного изучения в целях применения в стоматологии для лечения парадонтита, и в медицине – в качестве противовоспалительного средства;

4. При низкой токсичности новые вещества по противовоспалительной активности в 1.8-2.4 раза превосходят известный препарат бутадион;

5. Установлено, что наличие и совокупность серосодержащих остатков α-аминокислот, скелета тиомочевины и галогенов и нитро-группы в ароматическом ядре бензоила приводит к повышению противовоспалительной активности и снижению токсичности соединений;

6. Установленные закономерные связи между химическим строением и противовоспалительной активностью в ряду производных тиомочевины, видимо, открывают новые возможности для целенаправленного синтеза более совершенных антифлогистических препаратов.

Список литературы

1. Дорминентов Е.Н., Каршунов Н.И., Фризен Б.Н. Ревматоидный артрит. – М.: Медицина, –1981. –176 с.
2. Степанюк Г.И., Столярчук А.А., Мевх А.Т. Влияние бензофууро-каина на острое воспаление у крыс и активность простагландин – синтетазы *in vitro* // Фармакол. и токсикол. –1990. –№ 2. –С. 66-68.
3. Бухтарева Т.А., Тринус Ф.П., Даниленко В.Ф. Структура и противовоспалительная активность амидов изоникотиновой и никотиновой кислот // Хим.-фарм. журн. –1998. –№ 11. –С. 30-31.
4. Chezzi P., Melillo G., Meazza C., Differential contribution of R and S isomers in ketoprofen anti-inflammatory activity of cytokine modulation // J. Pharmacol. Exp. Ther. –1998. –Dec. 287 (3). –P. 1048-1055.
5. Кадыров Ч.Ш., Симонов В.Д., Семенов В.А. Машинный поиск химических препаратов с заданными свойствами. – Т.: Фан, –1989. –С. 164
6. Whihhtmat F., Setterfield G. Biochemistry and physiology of plant growth substances // J. Carleton University Ottawa. –1967. –P. 67-69.
7. Балтабаев У.А., Джураев А.Д., Махсумов А.Г. Новые производные тиомочевины и их биологическая активность // Жур.Химия и химическая технология. –2007. –№1. –С.23-26.
8. Балтабаев У.А., Джураев А.Д., Таджиева Х.С. Реакции фенилизотио-цианата с α-аминокислотами // Жур.Химия и химическая технология. –2008. –№1. –С. 39-42.
9. Азимов Р.И. Противовоспалительная активность некоторых новых производных ароилтиомочевины. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент. –1990. –15 с.
10. Балтабаев У.А., Джураев А.Д., Нозимова И.Э. Синтез экологически чистых производных тиомочевины, тиокарбаматов и их биологическая активность // Республиканская научно-техническая конференция «Нефтяно-газовые химические технологии и экологические проблемы». – Фергана. –27-28.11. 2015. –С.21-22.
11. Балтабаев У.А., Жураев А.Ж., Хидирова Г.О. Синтез и противовоспалительная активность производных тиомочевины // Жур. Тиббиётда янги кун. –№3-4(15-16) 2016. –С. 94-97.
12. Западнюк В.И., Безверхняя И.С. Побочные действия лекарств у пожилых людей как отражение измененных фармакокинетики и фармакодинамики: Обзор // Врач. дело. –1988. –№ 4. –С. 14-19.
13. Зупанец В.И., Дороговоз С.М., Бездетко Н.В. Влияние глюкозамина и антиэкссудативный эффект нестероидных противовоспалительных средств // Фармакол. и токсикол. –1991. –№ 2. –С. 61-63.
14. Рожкова В.Н., Либерман Я.М. Сравнительная оценка действия некоторых нестероидных противовоспалительных средств в эксперименте и клинике // Фармакол. и токсикол. –1983. –№ 5. –С. 79-82.
15. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Либерман С.С., Арзамасцев А.П. Лекарственная терапия воспалительного процесса. – М.: Медицина, –1988. –160 с.
16. А.с. 1630254. 1-(4-нитробензоил)-3-(4-антипиририл)-тиомочевина, проявляющая противовоспалительную активность / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Закиров У.Б., Азимов Р.И., Мехманов М.С., Фатеева Е.Н. – Заявл. 24.05.89; № 4695728; опубл. 22.10.90.



ИНФОРМАЦИЯ +

С другими материалами по теме стоматологии вы можете ознакомиться

НА САЙТЕ WWW.TSDI.UZ

обратившись к разделу «Наука»: «Научные доклады, семинары, статьи»