

**BIOLOGICAL ACTIVITY OF THIOUREA DERIVATIVES**  
**Baltabaev U.A.<sup>1</sup>, Safarova K.H.<sup>2</sup> (Republic of Uzbekistan) Email:**  
**Baltabaev542@scientifictext.ru**

<sup>1</sup>*Baltabaev Ubaydulla Abduvakilovich – Doctor of Chemical Sciences, Professor,  
DEPARTMENT OF MEDICAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY;*

<sup>2</sup>*Safarova Kamola Hamrayevna – Bachelor,  
DEPARTMENT OF THERAPEUTIC STOMATOLOGY,  
TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE,  
TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN*

**Abstract:** new thiourea derivatives are synthesized by the reaction of phenyl isothiocyanate and substituted benzoyl isothiocyanates with  $\alpha$ -naphthylamine, aniline and its halogen substituted, 4-aminoantipyrine, sulfamic acid, 1-amino-1, 3, 4-triazole in dimethylformamide at 80°C. The structure of the compounds obtained was proved by analytical data and by IR spectroscopy.

The obtained compounds were investigated for toxicity, anti-inflammatory and analgesic activity in the laboratory. It was found that some of them are of interest as active and low-toxic anti-inflammatory drugs.

**Keywords:** phenylisothiocyanate, substituted benzoylisothiocyanates, aminocompounds, anti-inflammatory activity, analgesic activity, toxicity.

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОМОЧЕВИНЫ**  
**Балтабаев У.А.<sup>1</sup>, Сафарова К.Х.<sup>2</sup> (Республика Узбекистан)**

<sup>1</sup>*Балтабаев Убайдулла Абдувакилович – доктор химических наук, профессор,  
кафедра медицинской и биологической химии;*

<sup>2</sup>*Сафарова Камола Хамраевна - бакалавр,  
факультет терапевтической стоматологии,  
Ташкентский государственный стоматологический институт,  
г. Ташкент, Республика Узбекистан*

**Аннотация:** новые производные тиомочевин синтезированы реакцией фенилизотиоцианата и замещенных бензолизотиоцианатов с  $\alpha$ -нафтиламином, анилином и его галоген замещенными, 4-аминоантипирином, сульфаминовой кислотой, 1-амино-1, 3, 4-триазолом в среде диметилформаида при температуре 80 С. Строение полученных соединений доказывали по аналитическим данными и ИК-спектроскопией.

Полученные соединения были исследованы на токсичность, противовоспалительную и анальгетическую активность в лабораторных условиях. Установлено, что некоторые из них представляют интерес в качестве активных и малотоксичных противовоспалительных препаратов.

**Ключевые слова:** фенилизотиоцианат, замещенные бензолизотио-цианаты, аминосоединения, противовоспалительная активность, анальгетическая активность, токсичность.

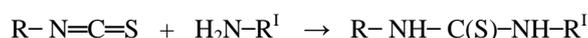
УДК 547.496.3—085.276

**Введение.** Ранее нами были получены производные тиомочевин, обладающие бактерицидным, фунгицидным и красящим свойствами. [1-3] продолжая исследования в этом направлении, мы в настоящей работе, чтобы изучить реакцию способность аминов и проследить возможное изменение биологической активности в полученных рядах соединений решили модифицировать структуру известных производных тиомочевин ( $R-NH-C(S)-NHR^1$ ) заменой аминного ( $-R^1$ ) фрагмента на сульфгидрильный, нафтиловый, фениловый, антипириниловый, триазилиловый радикалы.

Изыскание эффективных средств профилактики и лечения воспалительных процессов — актуальная задача современной медицины.

Известно, что производные тиомочевин наряду с другими видами фармакологической активности проявляют противовоспалительный эффект [4-6]. В связи с этим нами были синтезированы новые производные тиомочевин и изучена их противовоспалительная активность.

**Материалы и методы исследования.** Производные тиомочевин синтезированы реакцией фенилизотиоцианата и замещенных бензоил-изотиоцианатов с  $\alpha$ -нафтиламином, анилином и его галогензамещенными, 4-аминоантипирином, сульфаминовой кислотой, 1-амино-1,3,4-триазолом в среде диметилформаида по схеме:



Значения R и R<sup>1</sup> приведены в табл. 1.

Таблица 1. Физико-химические параметры производных тиомочевины

Номер соединения	R	R'	Выход, %	T. пл., °C	R <sub>f</sub>
I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-нафтил	99.7	164—5	0.31
II	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	2-хлорфенил	99.4	145—7	0.63
III	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	2-бром фенил	98.6	134—5	0.38
IV	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	2-йодфенил	97.9	141—3	0.35
V	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	4-нитрофенил	98.3	175—7	0.43
VI	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(O)	2-хлорфенил	99.0	121—3	0.61
VII	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(O)	Фенил	99.4	180-2	0,65
VIII	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(O)	4- антипиринил	56.0	131—2	0.67
IX	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(O)	Сульфо	82.0	205—7	0.69
X	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(O)	Сульфо	79.0	198—0	0.71
XI	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(O)	1-(1,3,4-триазолил )	88.0	166—8	0.66

**Результаты и обсуждение.** Строение полученных соединений доказывали по аналитическим данными и ИК-спектроскопией.

В ИК-спектрах соединений наблюдаются свойственные NH-CS группе полосы поглощения в области 1460-1560 см<sup>-1</sup> («амид-II» полоса), характеризующие совокупность валентных C-N и N-C-S колебаний, присутствуют узкие полосы в области 3400—3450 см<sup>-1</sup>, принадлежащие NH-валентным колебаниям в спектрах растворов производных тиомочевин. В спектрах кристаллических образцов поглощение валентных колебаний N-H-группы наблюдается при 3150—3200 см что свидетельствует об ассоциации молекул за счет внутримолекулярных связей с участием NH-группы, о наличии полосы поглощения при 1050—1100 см<sup>-1</sup>, принадлежащей валентным колебаниям C=S -групп, отсутствию полосы поглощения валентных колебаний C-N связи при 1590-1620 см<sup>-1</sup>.

Синтезированные соединения исследовались на токсичность, против-воспалительную и анальгетическую активность.

Все 11 исследованных веществ представляют собой порошки белого или слегка желтоватого цвета, хорошо растворимые в органических растворителях, но практически нерастворимые в воде. В связи с этим исследуемые вещества вводили в виде суспензии на 3% крахмальном клейстере внутри желудочно с помощью металлического зонда.

Опыты по изучению противовоспалительной активности проводились на белых крысах обоего пола массой 150—180 г. В качестве основного модуля было избрано формалиновое воспаление; 1% раствор формалина в количестве 0,2 мл вводили под апоневроз голеностопного сустава крыс.

Противовоспалительную активность оценивали по разности объема лапок контрольных и подопытных животных, которую регистрировали онкометрически до и через 1, 2, 3 и 6 ч после введения формалина.

Для сравнения был использован известный нестероидный противовоспалительный препарат — бутадиион, который вводили в дозе 100 мг/кг.

Опыты по определению острой токсичности новых соединений проводились на белых мышах массой 18—21 г. Каждую дозу испытывали на шести животных.

Изучение резорбтивного действия и острой токсичности показало, что все изученные производные тиомочевины, согласно классификации К.К. Сидорова (1973), относятся к разряду малотоксичных. После орального введения большинства производных тиомочевины в дозах 100,200 и 300 мг/кг заметного изменения в поведении животных не наблюдалось. Лишь два соединения - IX и X в дозе 300 мг/кг через 30 мин после введения угнетали двигательную активность. Мыши сбивались в кучку, не реагировали на звуко- и светораздражения, вяло реагировали на болевые раздражения. Увеличение дозы приводило к усилению вялости, расползанию конечностей и угнетению дыхания. Наименьшей токсичностью обладало соединение VIII, т.е. 1-(пара-хлорбензоил)-3-(4-антипиринил)-тиомочевина. Остальные производные тиомочевины по своему действию занимали промежуточные положения.

Таблица 2. Относительная противовоспалительная и анальгетическая активность производных тиомочевины

Номер соединения	Токсичность		Относительная противовоспалительная	Активность анальгетическая
	LD <sub>50</sub> , мг/кг	относительная		
I	2885 (2466+3376)	0,2	0,3	0,01
II	2850 (2533+3206)	0,2	0,4	0,2
III	3450 (2782+4278)	0,1	0	0,04
IV	2400 (1967+2928)	0,2	0,4	0,4
V	2820 (2256+3525)	0,2	0,1	0,2
VI	2885 (2466+3376)	0,2	0,1	0,1
VII	2850 (2533+3206)	0,2	1,2	0,7
VIII	3040 (2598+3557)	0,1	1,5	0,8
IX	1530 (1244+1882)	0,3	1,4	0,6
X	920 (648+1306)	0,5	1,2	0,6
XI	2400 (1967+2928)	0,2	1,1	1,1
Бутадион	430 (344+538)*	1,0	1,0	1,0

\* По Я.А. Сигидину и др. (1988).

Из данных табл. 2 видно, что по влиянию на острый воспалительный отек лапок крыс, вызванный формалином, исследуемые производные тиомочевины можно разделить на три группы.

К первой группе можно отнести соединения VII—X, которые по противовоспалительной активности превосходят бутадион.

Вторую группу представляет соединение XI, которое оказывает примерно одинаковое с бутадионом противовоспалительное действие.

Третью группу составляют остальные шесть соединений (I—VI), которые значительно уступают по противовоспалительной активности бутадиону.

Среди производных тиомочевины наибольшей активностью обладает препарат 1-(пара-хлорбензоил)-3-(4-антипиринил)-тиомочевина (VIII). По способности тормозить развитие острого воспалительного отека он превосходит бутадион в 1,5 раза.

Исследование анальгетической активности производных тиомочевины показало наличие определенной способности соединений этого ряда повышать порог болевой чувствительности при химическом болевом раздражении.

**Выводы.** Таким образом, некоторые из изученных производных тиомочевины представляют интерес в качестве активных и малотоксичных противовоспалительных препаратов.

#### Экспериментальная часть

**1-(4-хлорбензоил)-3(4-антипиринил)-тиомочевина (VIII).** В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, автомешалкой и капельной воронкой, помещают 5,92 г (0,03 моль) 4-хлорбензоилизотиоцианата в 70 мл диметилформамида. Содержимое колбы нагревают на водяной бане до 40—45°C и прикапывают при перемешивании 6,09 г (0,03 моль) 4-аминоантипиринина в 70 мл диметилформамида. Реакционную смесь выдерживают при перемешивании 4 ч при 80°C. Затем смесь охлаждают, добавляют 150 мл воды и 50 мл 4%-го раствора соляной кислоты. Продукт 2-3 раза экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные вытяжки промывают водой, сушат над

безводным хлористым кальцием и фильтруют. После упаривания эфира полученный целевой продукт очищают перекристаллизацией из бензола, а также методом тонкослойной хроматографии на окиси алюминия в системе этанол-ацетон (4:1). Продукт имеет т. пл. 131—132°C. Выход 6,73 г (56% от теоретического).

Остальные соединения получены в аналогичных условиях с разницей лишь в том, что продукт выделяют не экстракцией эфиром, а при добавлении воды образуется осадок, который отфильтровывают, промывают водой и сушат. Полученный целевой продукт очищают перекристаллизацией из бензола, полноту очистки контролируют методом ТСХ на окиси алюминия II степени активности.

#### *Список литературы / References*

1. А с. 1190618. N,N-дифенил-N<sub>1</sub>-п-нитробензоилтиомочевина, проявляющая бактерицидную активность / Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Умаров Я.А., Хон К.М. Заявл. 25.06.84; № 3759971; опубл. 8.07.85.
2. А с. 1193985. 1-м-нитробензоил-3-циклогексил-тиомочевина, проявляющая фунгицидную активность против гриба вилта хлопчатника / Авазходжаев М.Х., Махсумов А.Г., Балтабаев У.А., Хидояттов А.А., Якубова М.Т., Сизова З.Б. Заявл. 21.07.83; № 3628925; опубл. 22.07.85.
3. Балтабаев У.А., Бобаев И.Д., Махсумов А.Г. Аминокислоталарасосида биофаол тиомочевиналарни янги хосилаларининг синтези // O'zbekiston kimyo jurnali, 1999. № 1. Б. 33-35.
4. Мавлянов И.Р. Нестероидные противовоспалительные средства: механизм действия, поиски новых эффективных и безопасных препаратов / И.Р. Мавлянов // Медицинский журнал Узбекистана, 2002. № 1. С. 94-97.
5. Насонов Е.Л. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев // Клиническая медицина, 2000. Т. 78. № 3. С. 4-10.
6. Шукурлаев К.Ш., Балтабаев У.А., Махсумов А.Г., Бабаев И.Д. Противовоспалительная активность новых производных тиомочевины // Медицинский журнал Узбекистана. Т., 2004. № 3. С. 154-156.