

А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

## ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ 4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5-АЛКІЛ(АРИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ S-ПОХІДНИХ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол, діуретична активність.**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, диуретическая активность.**Key words:** 1,2,4-triazols, diuretic activity.

Вивчено діуретичну активність 4-(2-метоксифеніл)-5-алкіл(арил)-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх тіопохідних. Встановлено деякі закономірності між будовою синтезованих сполук та показниками їх діуретичної активності.

Изучена диуретическая активность 4-(2-метоксифенил)-5-алкил(арил)-1,2,4-триазол-3-тионов и их тиопроизводных. Установлены некоторые закономерности между строением исследуемых соединений и показателями их диуретической активности.

We have studied diuretic activity of 4-(2-methoxyphenyl)-5-alkyl(aryl)-1,2,4-triazol-3-thions and their S-derivatives. We have established the regularities between the receiving substances structure and their diuretic activity indicators.

Відомо, що похідні такої гетероциклічної системи, як 1,2,4-триазол, мають широкий спектр біологічної дії, а саме: протівірусну, антигіпоксичну, протинабрякову, діуретичну та інші види фармакологічної активності [4,5]. Деякі з цих сполук (тіотриазолін, флуконазол) стали оригінальними лікарськими засобами [2,3,6,7]. Слід також зазначити, що нами зроблено узагальнення відносно залежності фармакологічної активності речовин, що синтезовані за останні десятиріччя, від їх будови. Спираючись на досвід попередніх досліджень ми поставили собі за мету дослідити діуретичну активність 4-(2-метоксифеніл)-5-алкіл(арил)-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх тіопохідних.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліди проводились на кафедрі клінічної фармакології і фармації Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри професор Крайдашенко О.В.)

Вивчення впливу на функцію нирок 4-(2-метоксифеніл)-5-алкіл(арил)-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних було проведено на безпородних білих щурах вагою 115-180 г за методом Є.Б. Берхіна.

Для дослідження впливу на функцію нирок використовували 6 груп тварин по 7 щурів у кожній. При вивченні водного діурезу щурів утримували на постійному харчовому раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження (5% від ваги тіла) щурів витримували на протязі 2-х годин без їжі та води.

Водорозчинні сполуки вводили інтраперитонально з урахуванням правил асептики та антисептики, водонерозчинні – перорально у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Сполуки вводили в дозі 1/10 від ЛД<sub>50</sub>. Кількість сечі підраховували через кожну годину на протязі 2-ї і 4-ї годин. Кількість сечі, що виділила контрольна група тварин (яка не отримувала дослідних сполук), приймали за 100%.

Дослідження та аналіз отриманих експериментальних даних проводили в порівнянні з еталонними діуретиками – гіпотіазидом та фуросемідом. Результати проведених експериментальних досліджень наведені в таблицях 1–3.

### ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ

На діуретичну активність 4-(2-метоксифеніл)-5-алкіл(арил)-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх тіопохідних значною мірою впливає як наявність і характер замісників по ядру 1,2,4-триазолу, так і природа замісників по атому

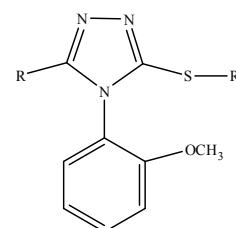
сірки при С<sub>3</sub>-атомі 1,2,4-триазолового циклу.

Взаємодія 4-(2-метоксифеніл)-5-алкіл(арил)-1,2,4-триазол-3-тіонів з хлорацетатною кислотою – перехід до 2-(5-алкіл(арил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот у всіх випадках супроводжується підвищенням діуретичної активності отриманих речовин. У випадку з кислотами, найбільшу активність виявлено у сполуки, що містить метильний радикал у п'ятому атому вуглецю ядра 1,2,4-триазолу.

Алкілування 1,2,4-триазол-3-тіонів (I а, б) (табл. 1) галогенними алканами – перехід до 3-алкілтіо-1,2,4-триазолів (I в–є), супроводжується незначною зміною діуретичної дії. Слід відзначити, що збільшення числа вуглецевих атомів алкільного радикалу у 3-алкілтіо-4-(2-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазолів (I д, є) зменшує показник даної фармакологічної активності.

Таблиця 1

Діуретична активність 5-алкіл(арил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів та 5-алкіл(арил)-4-(2-метоксифеніл)-3-алкілтіо-1,2,4-триазолів



Сполуки	R	R <sub>1</sub>	Діурез, у % до контролю на	
			2-й годині	4-й годині
Гіпотіазид			187,6	177,0
Фуросемід			265,1	294,4
Ia	CH <sub>3</sub>	H	112,3	122,5
Iб	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	125,8	134,7
Iв	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	115,2	110,8
Iг	CH <sub>3</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	104,4	101,7
Iд	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	105,2	96,9
Iє	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	98,6	88,4

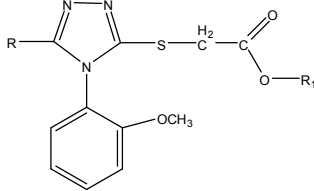
Утворення солей 1,2,4-триазол-3-тіоацетатних кислот завжди супроводжується підвищенням діуретичної активності сполук (II, табл. 2). Слід відзначити, що ряд солей

(IIб, г, д, е, і) за своєю діуретичною дією перевищують активність гіпотіазиду.

Серед естерів кислот (II, табл. 2) також знайдені активні сполуки (IIIм, р).

Таблиця 2

Діуретична активність солей та естерів 2-(5-алкіл(арил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот

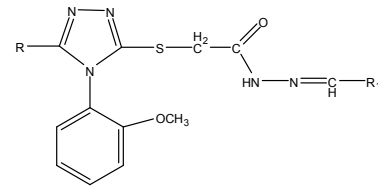


Сполуки	R	R <sub>1</sub>	Діурез, у % до контролю на	
			2-й годині	4-й годині
IIа	CH <sub>3</sub>	Na	175,0	184,3
IIб	CH <sub>3</sub>	K	211,0	267,6
IIв	CH <sub>3</sub>	диетиламоній	134,0	158,1
IIг	CH <sub>3</sub>	триетаноламоній	202,7	220,9
IIг'	CH <sub>3</sub>	трибутиламоній	145,1	161,0
IIд	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Na	185,5	191,0
IIе	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ca	197,3	105,1
IIє	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	амоній	194,5	221,0
IIж	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	піперидиній	157,3	136,2
IIз	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>3</sub> N-CH <sub>3</sub>	176,1	135,6
IIі	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>3</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	194,9	187,5
IIї	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	диетиламоній	128,9	141,5
IIй	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	диетиламонійетанол	177,2	142,9
IIк	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	трибутиламоній	164,4	175,0
IIл	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	211,0	223,9
IIм	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	185,4	198,5
IIн	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	189,4	156,2
IIо	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	166,1	174,5
IIп	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	202,5	224,1
IIр	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	i-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	114,1	115,6

Утворення гідразидів 2-(5-алкіл(арил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (III, табл. 3), на відміну від синтезу солей і естерів, супроводжується зниженням діуретичної активності отриманих сполук. Подальша конденсація гідразидів з альдегідами (4-бромбензальдегід, 2-нітробензальдегід, 2- та 4-метоксibenзальдегід і 4-диметиламінобензальдегід, 2-гідрокси-3-бромбензальдегід) підвищує діуретичну дію отриманих сполук (IIIа-і, табл. 3).

Таблиця 3

Діуретична активність бензіліденгідразидів (IIIа-і) 2-(5-алкіл(арил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот



Сполуки	R	R <sub>1</sub>	Діурез, у % до контролю на	
			2-й годині	4-й годині
IIIа	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH-2	69,8	75,7
IIIб	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -2	161,7	145,3
IIIв	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4	101,9	95,0
IIIг	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -4	102,2	96,9
IIIг'	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	141,7	118,6
IIIд	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OH-2-Br-3	127,4	133,2
IIIе	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4	110,7	86,0
IIIє	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OH-2-Br-3	114,1	114,4
IIIж	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -4	117,4	106,5
IIIз	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	115,6	107,7
IIIі	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -4	98,6	73,8

### ВИСНОВКИ

1. Досліджено діуретичну активність 37 сполук – 1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних. Встановлені закономірності відносно будови і діуретичної активності.

2. Найбільші показники діуретичної активності виявлено у солей та естерів 2-(5-алкіл(арил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.

### ЛІТЕРАТУРА

- Берхин Е.Б. // Хим.-фармац. журн. – 1977. – № 5 (11). – С. 3–11.
- Каплаушенко А.Г. // Запорж. мед. журн. – 2007. – № 1/2007(40). – С. 104–107.
- Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: Дис. ... д-ра фармац. наук. – К., 2005. – 396 с.
- Каплаушенко А.Г., Книш Є.Г., Панасенко О.І. Пошук біологічно активних речовин серед іліденгідразидів 5-(4-нітрофеніл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатної кислоти // Запорізький медичний журнал-2005.-№2.-С. 130-131.
- Чепель П.В., Панасенко А.І., Книш Є.Г. Синтез і противомікробна активність деяких 2-илиден-1,2,4-тріазоло(3,4в)тиазол-3(2Н)-іонів//Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики.-1999.-Вип. 5.-С.270-273.
- Чепель П.В., Панасенко О.І., Цуркан О.О. та ін. Похідні 5-тіо-1,2,4-тріазолу як біологічно активні речовини// Міжнар. конф. «Хімія азотовмісних гетероциклів» (ХАГ-2000). — Х., 2000. — С. 247.
- Маковик Ю.В., Книш Є.Г., Панасенко О.І., Леснича А.М. Синтез, перетворення і біологічна активність серед S-похідних 5-(3-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-3-тіона / // Матеріали І-ї Міжнар. наук.-практ. конф. «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Тернопіль, 2006. – С. 18.

### Відомості про авторів:

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, завідувач кафедри УЕФ ЗДМУ.

Гоцуля А.С., асистент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

Контактний телефон: (0612) 34-22-61.