

- Винарская* // Микробиол. журн. – 2004. – №2. – С. 25–34.
8. *Митрохин С.Д.* Значение энтеробактерий в инфекционной патологии человека / *С.Д. Митрохин* // Инфекции и анти-микробная терапия. – 2005. – Т. 7, №2. — Режим доступа к журналу: <http://www.consilium-medicum.com/infectionandanty/article/8121>.
  9. *Arias Cesar A.* Антибиотикорезистентность – вызов клинической медицине XXI века / *Cesar A. Arias, Barbara E. Murray* // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360, №5. – P. 439–443. – Режим доступа: <http://woman.health-ua.com/article/288.html>.
  10. *Черепихина И.Я.* Мониторинг антибиотикорезистентности энтеробактерий, проводимый в рамках программы противодействия биотерроризму / *И.Я. Черепихина, В.В. Балахнова, О.С. Бурлакова и др.* // *Успехи современного естествознания*. – 2007. – №2. – С. 31–35.
  11. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов: в 2 т. – Т. 2. / *Ред. В.Г. Карцева*. – М.: IBS PRESS, 2003. – С. 159–192.
  12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // *Методические указания по изучению противомикробной активности фармакологических веществ / Т.А. Гуськова, А.М. Егоров, В.П. Фисенко и др.* – М., 2000. – С. 264–273.

**Відомості про автора:**

Євсюкова В.Ю., науковий співробітник лабораторії протимікробних засобів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України».

**Адреса для листування:**

Євсюкова Вікторія Юріївна. 610723, м. Харків, вул. 23 Серпня, буд. 2, кв. 116.

Тел.: (050) 4036403

E-mail: [l.protivomicrob@mail.ru](mailto:l.protivomicrob@mail.ru)

УДК 547.192:615

*А.Г. Каплаушенко***ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ГОСТРОЮ ТОКСИЧНІСТЮ Й ДОСЛІДЖЕНИМИ ВИДАМИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 4-МОНО- Й 4,5-ДИЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ ТА ЇХ S-ПОХІДНИХ***Запорізький державний медичний університет*

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазоли, гостра токсичність, діуретична, антиоксидантна, протизапальна, анальгетична, нейротропна фармакологічна активність, зв'язок «токсичність–дія».

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазолы, острая токсичность, диуретическая, антиоксидантная, противовоспалительная, анальгетическая, нейротропная фармакологическая активность, связь «токсичность–действие».

**Key words:** 1,2,4-triazoles, acute toxicity, diuretic, antioxidant, antiinflammatory, analgetic, neurotropic, pharmacological activity, “toxicity – activity” relationship.

Встановлено взаємозв'язок між параметрами гострої токсичності й показниками досліджених видів фармакологічної активності 4-моно- й 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону та їх тіопохідних.

Установлена взаємозв'язок між параметрами гострої токсичності й показателями изучених видів фармакологической активности 4-моно- й 4,5-дизамещенных 1,2,4-триазол-3-тиона и их тиопроизводных.

Relationships between the acute toxicity and studied types of pharmacological activity parameters of the 4-mono- and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thione and their thioderivatives were established.

Сучасний етап науково-технічного прогресу фармацевтичної науки пов'язаний з розвитком цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук і створенням на їх основі нових високоефективних лікарських засобів. При цьому, важливу роль відіграє встановлення закономірностей між будовою речовин і їх фармакологічною активністю.

Інтенсивний пошук біологічно активних речовин проводиться в ряді 1,2,4-тріазолу, що відбито в статтях [1–6, 12–14] і патентах [7–11] вітчизняних і зарубіжних учених. Займаючись пошуком фармакологічно активних речовин на основі 1,2,4-тріазолу на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії, останнім часом синтезовано достатньо

велику кількість нових сполук, для більшості з яких встановлено показник гострої токсичності, а також досліджено протизапальну, діуретичну, анальгетичну, антиоксидантну, нейротропну та деякі інші види фармакологічної активності [1–6]. Слід зазначити, що 4-моно- й 4,5-дизаміщені 1,2,4-тріазол-3-тіону та їх тіопохідні є нетоксичними або малотоксичними речовинами [2], а при дослідженні їх біологічної дії, у першу чергу, враховано показник  $LD_{50}$ , тобто всі речовини вводились піддослідним тваринам у дозі 1/10 від напівлетальної дози.

**МЕТА РОБОТИ:** узагальнення отриманих результатів фармакологічної активності й встановлення взаємозв'язків



між параметрами гострої токсичності й показниками досліджених видів фармакологічної активності серед 4-моно- й 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону та їх тіпохідних.

На гостру токсичність і досліджувані види фармакологічної дії 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-заміщених значною мірою впливає як наявність і характер замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, так і природа замісників по атому сульфуру при C<sub>3</sub>-атомі 1,2,4-тріазолового циклу.

Щодо гострої токсичності 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів [2], визначено, що серед монозаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону найменшу токсичність має 4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіон. Заміна метильного радикалу при четвертому атомі нітрогену 1,2,4-тріазолового кільця на фенільну групу призводить до незначного підвищення гострої токсичності. При цьому підвищуються діуретична й нейротропна активності, знижується протизапальна дія, а антиоксидантна активність вищевказаних похідних 1,2,4-тріазолу залишається без змін.

Подальше моделювання структури 4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону – введення атому броду в четверте положення або метильного чи метоксильного радикалів у положення 2 ядра бензену, що з'єднаний з N<sub>4</sub>-атомом ядра 1,2,4-тріазолу, – підвищує токсичність отриманих речовин, що також супроводжується підвищенням показників діурезу, часу етамінал-натрієвого сну й показників антиоксидантної дії, а протизапальна активність знижується.

Введення у п'яте положення 1,2,4-тріазолового циклу 4-нітрофенільного, 4-амінофенільного або 4-піридинового замісників, тобто перехід до 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону, за результатами, опублікованими авторами [2], призводило до підвищення токсичності синтезованих сполук. Разом з цим, можна чітко простежити підвищення діуретичної, протизапальної й антиоксидантної дії [3,5,6], а дерпримуюча активність залишається без змін [1].

Алкілування 1,2,4-тріазол-3-тіонів галоїдними алканами – перехід до 3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів супроводжується суттєвим зниженням токсичності сполук, на фоні цього спостерігається зниження протизапальної й антиоксидантної дії. Алкілування тіонів не призводить до зміни нейротропної й анагетичної активностей, а діуретична дія при цьому підвищується. Зниження токсичності сполук спостерігається при збільшенні числа вуглецевих атомів алкільного радикалу у 3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів. Це пояснюється зниженням розчинності речовин у воді. При цьому відбувається зниження всіх видів фармакологічної дії, окрім протизапальної активності.

Пряма залежність показників токсичності й діуретичної, нейротропної, протизапальної й анагетичної активностей спостерігається при введенні по атому сірки 1,2,4-тріазол-3-тіонів радикалів ароматичного й гетероциклічного характеру. Щодо взаємозв'язків між досліджуваними біологічними активностями й характером замісників у ядрі 1,2,4-тріазолу 3-арил(гетерил)тіо-1,2,4-тріазолів, то вони аналогічні тим, що виявлені в 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Окиснення 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів до відповідних 5-[(1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфаніл]-1,2,4-тріазолів знижує їх гостру токсичність. Разом з цим, слід констатувати зменшення показників усіх досліджуваних видів фармакологічної дії.

Перехід до 3-ацилалкілтіо-1,2,4-тріазолів супроводжується зміною показника LD<sub>50</sub> отриманих речовин. При цьому, алкілування тіонів 4-нітрофенілбромідом призводить до появи більш токсичних сполук, а введення в молекули вищевказаних тіонів залишку 3-хлоро-2,3-дифенілпропену-1 знижує гостру токсичність. Щодо протизапальної активності 2-(4-R<sub>1</sub>-5-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-R<sub>3</sub>-2-R<sub>4</sub>-етанонів, то вони знаходяться на рівні чи перевищують дію індометацину, а деякі етанони активніші за бутадіон. Серед сполук названого класу особливу увагу привертає 2-(4-(4-бромфеніл)-5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-2-(4-нітрофеніл)-етанон, що має діуретичну активність, вищу за гіпотіазид. Підвищення токсичності 3-ацилалкілтіо-1,2,4-тріазолів супроводжується також різким підвищенням нейрорептичної активності, але й, разом з цим, зниженням анагетичної й антиоксидантної активностей.

Чітких закономірностей при відновленні 2-(4-R<sub>1</sub>-5-R<sub>2</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-R<sub>3</sub>-2-R<sub>4</sub>-етанонів до 2-(4-R<sub>1</sub>-5-R<sub>2</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-R<sub>3</sub>-2-R<sub>4</sub>-етанолів авторами не виявлено, спостерігається підвищення діуретичної, нейрорептичної й антиоксидантної активностей. Анагетична дія знижується, а протизапальна активність залишається без змін.

При взаємодії 4-моно- й 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону з хлорацетатною кислотою – перехід до 2-(4-R<sub>2</sub>-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот, за відомостями авторів, у всіх випадках супроводжується підвищенням гострої токсичності отриманих речовин. Слід відзначити підвищення показників усіх видів фармакологічних активностей. Тобто, при алкілуванні 1,2,4-тріазол-3-тіонів хлорацетатною кислотою спостерігається пряма залежність між токсичністю й фармакологічною дією.

Етерифікація кислот спиртами завжди призводить до зниження гострої токсичності синтезованих естерів. Збільшення числа атомів вуглецю в залишку спирту отриманих естерів надалі знижує гостру токсичність сполук. Слід зазначити, що етерифікація кислот метиловим чи етиловим спиртами завжди призводить до підвищення протизапальної дії. Збільшення числа атомів вуглецю в залишку спирту отриманих естерів знижує протизапальну активність сполук. Серед естерів кислот знайдені речовини, що мають високу діуретичну дію. Встановлено, що збільшення числа атомів вуглецю в залишку спирту отриманих естерів підвищує діуретичну активність сполук, але токсичність при цьому знижується.

Трансформація карбоксільного радикала – перехід до складних естерів 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот супроводжується підвищенням анагетичної дії отриманих речовин. Отже, щодо етерифікації 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот спиртами, то спостерігається зворотній взаємозв'язок, тобто зниження токсичності, за винятком окремих випадків, що призводить до підвищення всіх досліджуваних видів фармакологічної активності.

Аміди кислот у межах похибки мають майже однакові показники LD<sub>50</sub>. При цьому, не виявлено також будь-яких змін діуретичної, нейротропної, протизапальної й антиоксидантної активностей. Але сполуки названого ряду мають досить високі показники анагетичної дії, а деякі аміди

перевищують активність вольгарену й анальгін.

Щодо гострої токсичності солей 1,2,4-тріазол-3-ілітіоацетатних кислот, то вона знаходиться на рівні 400–3000 мг/кг. Разом з тим, солеутворення завжди супроводжується зниженням гострої токсичності солей, що можна пояснити підвищенням їх розчинності у воді. Слід відзначити, що серед солей найменшу токсичність мають речовини з неорганічними катіонами (натрієві, калієві, кальцієві, магнієві й амонієві). Проведення детального аналізу зміни показників діуретичної, нейротропної, протизапальної, анагетичної й антиоксидантної дії дозволяє зробити висновок, що зниження токсичності завжди супроводжується підвищенням усіх видів досліджуваних активностей. Найбільш активними є солі з органічними основами (метиламоній, диетиламоній, трибутиламоній, морфоліній, піперидиній), які є більш токсичними сполуками.

Реакція утворення гідразидів 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)-ацетатних кислот, на відміну від синтезу амідів, солей і естерів, супроводжується підвищенням токсичності, при цьому спостерігається підвищення нейротропної й анагетичної дії, а діуретична та протизапальна активності, зумовлені введенням піддослідним тваринам гідразидів-похідних 1,2,4-тріазол-3-тіоетанових кислот, знижуються. Подальша конденсація гідразидів з альдегідами призводить до зниження токсичності отриманих сполук, що зумовнює діаметрально протилежний характер досліджуваних видів фармакологічної активності.

Перехід від гідразидів до діацилгідразидів 2-(4-R<sub>1</sub>-5-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)-ацетатних кислот спричинює зниження токсичності. Гостра токсичність всіх отриманих речовин у цьому випадку, як і у разі амідів, знаходиться майже на одному рівні. Варто відзначити наявність майже тотожних показників досліджуваних видів фармакологічної активності.

Циклізація 2-(5-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)-етанонів і 2-(5-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)-ацетатних кислот, відповідно до 2-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-тіазоло(3,2-в)-1,2,4-тріазолів, чи 5-іліден-2-R<sub>1</sub>-тіазоло(3,2-в)-1,2,4-тріазол-6-онів, призводить до зниження гострої токсичності отриманих речовин. При цьому варто відзначити зниження показників діуретичної, анагетичної, нейротропної, протизапальної й антиоксидантної активностей.

## ВИСНОВКИ

Проведено аналіз даних стосовно залежності діуретичної, нейротропної, протизапальної, анагетичної й антиоксидантної активностей від токсичності 4-моно- й 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону.

Установлено, що серед більшості класів сполук-похідних 1,2,4-тріазолу підвищення токсичності призводить до збільшення показників досліджуваних видів фармакологічної дії та навпаки, за винятком солей і естерів 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот, що можна пояснити їх розчинністю у воді й здатністю гідролізуватися.

На основі досліджень слід констатувати зворотню залеж-

ність протизапальної та діуретичної активностей 3-тіо- й 3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів, гідразидів і бензіліденгідразидів 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот від їх токсичності.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вивчення впливу 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних на тривалість етамінал-натрієвого сну / Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. [та ін.] // Запорозький медичинський журнал. – 2008. – № 6 (51). – С. 75–78.
2. Гостра токсичність 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. [та ін.] // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2007. – Вип. XX. – С. 70–78.
3. Діуретична активність 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. [та ін.] // Фармац. журн. – 2008. – № 4. – С. 57–63.
4. Каплаушенко А. Синтез і антиоксидантна активність N-(2-(4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетат)гідразидів / Каплаушенко А.Г., Кравець Д.С., Чадова Л.В. // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 3 – С. 50–53.
5. Протизапальна активність 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних / Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. [та ін.] // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 59–64.
6. Чадова Л. Пошук речовин з антиоксидантною активністю серед 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних / Чадова Л.В., Каплаушенко А.Г., Кравець Д.С. // Запорозький медичинський журнал. – 2008. – Т. 1 (47), № 2. – С. 109–112.
7. Novel diamino derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-a]triazine as potent and selective adenosine A<sub>2A</sub> receptor antagonists / *Vu Chi B., Pan Deborah, Peng Bo [et al.]* // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, № 66. – P. 2009–2018.
8. Pat. 7053093 USA, МПК<sup>8</sup> C 07 D 471/04, A 61 K 31/437. Bicyclic and tricyclic heteroaromatic compounds / *Neurogen Corp.*; Yuan Jun, Albaugh Pamela, Shaw Kenneth, Hutchison Alan. – № 10/352519; заявл. 28.01.03; опубл. 30.05.06; НПК 514/25.05.
9. Pat. 7056940 USA, МПК<sup>8</sup> A 61 K 31/41. Insecticidal 3-(2,6-disubstituted phenyl)-5-[5-arylthien-2-yl]-1,2,4-triazoles / *Dow AgroSciences LLC*; Vidyadhar Babu, Bis Scott Jerome, Yap Maurice Chee Hoong [et al.]. – № 10/664463; заявл. 17.09.03; опубл. 06.06.06; НПК 514/383.
10. Pat. 7179802 USA 6 МПК<sup>7</sup> A 61 K 31/55, A 61 P 3/06. 11-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors useful for the treatment of diabetes, obesity and dyslipidemia / *Merck and Co. Inc.*; Olson Steven H., Balkovec James M., Zhu Yuping. – № 10/697547; заявл. 30.10.03; опубл. 20.02.07; НПК 514/211.1.
11. Pat. 7230010 USA, МПК A 61 K 31/47 (2006.01), C 07 D 215/06 (2006/01). 1,2,4-Triazole derivative, method for preparing the same and pharmaceutical composition containing the same / *CJ Corp.*; Cho IL-hwan, Ko Dong Hyun, Chae Myeong Yun [et al.]. – № 10/633083; заявл. 01.08.03; опубл. 12.06.07; НПК 514/311.
12. Reaction of hydrazide of (tetrazol-5-yl)acetic acid with isothiocyanates and antimicrobial investigation of newly-obtained compounds / *Wujec M., Kosikowska Urs., Paneth P., Malm A.* // Heterocycles. – 2007. – Vol. 71, № 12. – P. 2617–2626.
13. *Rostamizadeh Shanz*. A one-pot synthesis of 4,5-disubstituted-1,2,4-triazole-3-thiones on solid support under microwave irradiation / *Rostamizadeh Shanz, Mololahoseini Kambiz, Moghadasi Samar* // Phosph., Sulfur, and Silicon and Relat. Elem. – 2006. – Vol. 181, № 8. – P. 1839–1845.
14. Synthesis, anticonvulsant and muscle relaxant activities of substituted 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole / *Almasirat Ali, Vousooghi Nasim, Tabatabai Sayy Abbas, Kebriaeezadeh Shafiee Abbas* // Acta chim. Sloven. – 2007. – Vol. 54, № 2. – P. 317–324.

## Відомості про автора:

Каплаушенко А.Г., к. фарм. н., старший викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.

## Адреса для листування:

Каплаушенко Андрій Григорович. 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Тел.: (0612) 34-22-61

E-mail: kaplaushenko@ukr.net