



## Встановлення показників діуретичної дії (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів та їх похідних

А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло, Ю. С. Фролова

Запорізький державний медичний університет, Україна

Затримку води та солей в організмі людини визначають усе частіше, і це може призвести до набряків і накопичення рідини в порожнинах тіла, що надалі може переходити в патологічні стани: хронічну серцеву недостатність, захворювання нирок, цироз печінки тощо. При виникненні різного виду набряків велике значення має збільшення іонів натрію ( $\text{Na}^+$ ), оскільки вони мають властивість затримувати воду в організмі. Діуретичними засобами є лікарські препарати, що впливають на виведення з організму надлишку води й електролітів, нормалізують внутрішнє середовище. Діуретики сприяють усуненню набряків завдяки зменшенню кількості рідини в організмі людини.

Аналіз фахової літератури свідчить, що похідним 5-R-1,2,4-тріазолу притаманна діуретична активність. Чималою перевагою похідних 1,2,4-тріазолу є те, що ці сполуки мають низькі показники гострої та хронічної токсичності, проявляючи виражену фармакологічну дію та майже не викликаючи побічних ефектів.

Тому актуальним є створення нових низькотоксичних речовин похідних (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів і вивчення їхніх діуретичних властивостей.

**Мета роботи** – спрямований пошук нових малотоксичних і високоефективних діуретичних сполук серед похідних (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів.

**Матеріали та методи.** Для встановлення впливу сполук, що синтезовані на кафедрі фізикоїдної хімії ЗДМУ, на екскреторну функцію нирок використовували метод Є. Б. Берхіна. Досліди діуретичної активності виконали на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету.

**Результати.** Дослідили діуретичну активність похідних (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів. Як препарат порівняння використали гіпотіазид для дослідження та аналізу експериментальних даних. Встановили закономірності «структура – активність». Результати досліджень свідчать, що (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метаноли не здатні перевищити діуретичну дію гіпотіазиду, але перевищити значення референс-препарату дала змогу сполука 4-(5-гідрокси(феніл)метил-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)бензонітрил.

**Висновки.** За методом Є. Б. Берхіна дослідили діуретичну активність похідних (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів. Похідні (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів майже не здатні перевищити діуретичну дію гіпотіазиду. Встановили закономірності «структура – дія». Найбільш активною сполукою виявився 4-(5-гідрокси(феніл)метил-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)бензонітрил.

### Установление показателей диуретического действия (3-тио-4-R-4-H-1,2,4-триазол-5-ил)(фенил)метанолов и их производных

А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Е. С. Пругло, Ю. С. Фролова

Задержку воды и солей в организме человека наблюдают все чаще, и это может привести к отекам и накоплению жидкости в полостях тела, в дальнейшем может переходить в патологические состояния: хроническую сердечную недостаточность, заболевания почек, цирроз печени и т. д. При возникновении различного вида отеков большое значение имеет увеличение ионов Натрия ( $\text{Na}^+$ ), так как они имеют функцию задерживать воду в организме. К диуретикам относят лекарственные препараты, которые определенным образом влияют на выведение из организма избытка воды и электролитов, нормализуют внутреннюю среду. Диуретики способствуют устранению отеков благодаря уменьшению количества жидкости в организме человека.

Анализ специализированной литературы свидетельствует, что производным 5-R-1,2,4-триазола присуща диуретическая активность. Значительным преимуществом производных 1,2,4-триазола является то, что эти соединения имеют низкие показатели острой и хронической токсичности, проявляя выраженное фармакологическое действие и почти не вызывая побочных эффектов.

Поэтому актуально создание новых низькотоксичных веществ производных (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанола і изучение их диуретических свойств.

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/134004>

УДК: 615.31:547.792'532'261-3:615.254.1]-047.37  
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.134004

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 215–219

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, синтез, діуретики.

E-mail: yuliia\_hulina@ukr.net

Надійшла до редакції: 25.05.2018 // Після доопрацювання: 01.06.2018 // Прийнято до друку: 04.06.2018

**Цель работы** – целенаправленный поиск новых малотоксичных и высокоэффективных диуретиков среди производных (3-тио-4-*R-4-H-1,2,4*-триазол-5-ил)(фенил)метанолов.

**Материалы и методы.** Для установления диуретической активности соединения, синтезированные на кафедре физколлоидной химии ЗГМУ, на экскреторную функцию почек использовали метод Е. Б. Берхина. Исследования диуретической активности выполнены на кафедре клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО Запорожского государственного медицинского университета.

**Результаты.** Исследовали диуретическую активность производных (3-тио-4-*R-4-H-1,2,4*-триазол-5-ил)(фенил)метанола. Как препарат сравнения использовали гипотиазид для исследования и анализа экспериментальных данных. Установлены закономерности «структура – активность». Результаты исследований свидетельствуют, что производные (3-тио-4-*R-4-H-1,2,4*-триазол-5-ил)(фенил)метанола не способны превысить диуретическое действие гипотиазида, однако соединение 4-(5-гидрокси(фенил)метил-4-фенил-4*H-1,2,4*-триазол-3-илтиометил)бензонитрил превысило показатели референс-препарата.

**Выводы.** По методу Е. Б. Берхина исследовали диуретическую активность производных (3-тио-4-*R-4-H-1,2,4*-триазол-5-ил)(фенил)метанола. Производные (3-тио-4-*R-4-H-1,2,4*-триазол-5-ил)(фенил)метанола практически не способны превысить диуретическое действие гипотиазида. Установлены закономерности «структура – действие». Наиболее активное соединение – 4-(5-гидрокси(фенил)метил-4-фенил-4*H-1,2,4*-триазол-3-илтиометил)бензонитрил.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, синтез, диуретики.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 215–219**

### Establishment of diuretic activity indicators for (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazole-5-yl)(phenyl)methanols and their derivatives

A. M. Rud, A. G. Kaplaushenko, Ye. S. Pruglo, Yu. S. Frolova

Diuretic drugs are drugs that, by blocking the transport systems of the renal tubules, promote the removal of excess electrolytes and water from the body, normalization of the internal environment. They eliminate edema, reduce the fluid content in the body cavity. Diuretic drugs differ in their chemical structure, the mechanism of action on the urinary tract function of the kidneys and on the mechanisms of regulation of this function. It should be noted that the use of the above mentioned agents can lead to undesirable side effects, such as nausea, vomiting, unpleasant sensations in the stomach, headache, facial hyperemia. To date, there is evidence that 5-*R-1,2,4*-triazole derivatives have diuretic activity. The advantage of synthetic triazole derivatives is that, along with the expressed pharmacological action of the compound, there are relatively low rates of acute and chronic toxicity, but almost no side effects. Therefore, it is important to create new low-toxic substances of derivatives (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazole-3-yl)(phenyl)methanols and study their diuretic properties.

**The purpose** of the work is the purposeful search for new low-toxic and highly effective diuretic compounds among the derivatives of (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazole-5-yl)(phenyl)methanols.

**Materials and methods.** To establish the influence of compounds, which have been synthesized at the Physical and Chemical Chemistry Department of ZSMU, the method of E. B. Berchin was used on the excretory function of kidneys. Experiments on diuretic activity were conducted at the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

**Results.** The diuretic activity of derivatives (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazole-5-yl)(phenyl)methanols was investigated. The study and analysis of the obtained experimental data were compared with the reference diuretic hypothiazide. Regularities “structure – activity” were established. The studies indicate that (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazoles-3-yl)(phenyl)methanol are not able to exceed hypothiazide diuretic effect, but 4-(5-hydroxy(phenyl)methyl-4-phenyl-4*H-1,2,4*-triazole-3-yl)thiomethyl)benzonitrile showed the results closer to the reference drug.

**Conclusion.** By the method of E.B. Berchin the diuretic activity of derivatives (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazol-5-yl)(phenyl)methanols was investigated. Derivatives (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazole-3-yl)(phenyl)methanols do not exceed the diuretic action of hypothiazide. Patterns “structure – action” were established. The most active compound was 4-(5-hydroxy(phenyl)methyl-4-phenyl-4*H-1,2,4*-triazole-3-ylthiomethyl) benzonitrile.

**Key words:** 1,2,4-triazole, synthesis, diuretics.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 215–219**

Затримку води та солей в організмі людини визначають усе частіше, і це може призвести до набряків і накопичення рідини в порожнинах тіла, що надалі може переходити в патологічні стани: хронічну серцеву недостатність, захворювання нирок, цироз печінки тощо. При виникненні різного виду набряків велике значення має збільшення іонів натрію (Na<sup>+</sup>), оскільки вони мають властивість затримувати воду в організмі.

До діуретичних засобів належать лікарські препарати, що впливають на виведення з організму надлишку води й електролітів, нормалізують внутрішнє середовище.

Діуретики сприяють усуненню набряків завдяки зменшенню кількості рідини в організмі людини. Завдяки цим сучасним лікарським засобам можна збільшити сечовиділення (діурез) в 3–4 рази, тобто до 6–8 літрів на добу (в нормі людина виділяє 1,5–2,0 л).

Виходячи з того, що з організму виводяться іони натрію та вода, завдяки впливу сечогінних лікарських засобів знижується артеріальний тиск, сприяючи лікуванню гіпертонічної хвороби. Не менш важливим фактом є те, що діуретики зумовлюють виведення різного виду токсинів з організму людини, тому їх включають у комплекс ліку-

вання гострих інтоксикацій. Ці лікарські засоби належать до форсованого діурезу.

Препарати-діуретики мають певну хімічну структуру, механізм впливу та механізм регуляції сечовидільної функції нирок, що відрізняється від інших лікарських засобів. Слід відзначити, що діуретичні засоби мають низку побічних ефектів, серед яких блювання, нудота, неприємні відчуття в області шлунка, гіперемія обличчя, головний біль.

Аналіз фахової літератури свідчить, що похідним 5-*R*-1,2,4-тріазолу притаманна діуретична активність [1]. Значними перевагами похідних 1,2,4-тріазолу є те, що ці сполуки мають низькі показники гострої та хронічної токсичності, проявляючи виражену фармакологічну дію та майже не викликаючи побічних ефектів.

Тому актуальним є створення нових низькотоксичних речовин похідних (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів та вивчення їхніх діуретичних властивостей.

## Мета роботи

Спрямований пошук нових малотоксичних і високоефективних діуретичних сполук серед похідних (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів.

## Матеріали і методи дослідження

Сполуки синтезували на кафедрі фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ).

Дослідження діуретичної активності виконали на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д. мед. н., професор І. М. Білай, дослідження виконав к. фарм. н. Є. С. Пругло).

Вплив на функцію нирок нових (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів та їх *S*-заміщених вивчили на білих безпородних щурах масою 160–210 г за методом Є. Б. Берхіна [2].

## Результати та їх обговорення

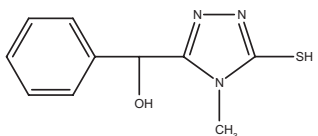
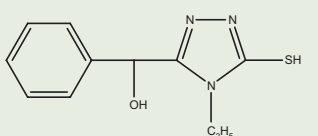
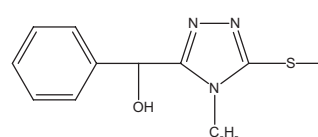
Для вивчення водного діурезу використовували серію тварин по 7 щурів у кожній групі. При цьому піддослідних утримували на постійному харчовому раціоні, вони мали вільний доступ до води. Перед тим як вводити у шлунок водну суспензію з водним навантаженням в кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини за допомогою зонду, щурів витримували протягом 2 годин без води та їжі. Протягом 4 годин щогодини збирали сечу. Як еталон порівняння використали гіпотіазид [2].

Сполуки, що розчинні у воді, вводили інтраперитонеально, враховуючи правила асептики й антисептики. Сполуки, що нерозчинні у воді, стабілізували твіном-80 та у вигляді водної суспензії вводили перорально. Сполуки вводили в дозі 1/10 від ЛД<sub>50</sub>. Кількість сечі контрольної групи тварин, які не отримували відповідних сполук, прийнято за 100 %.

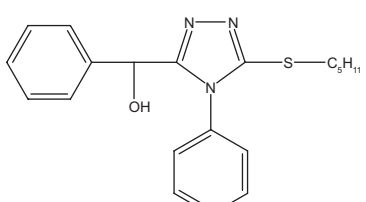
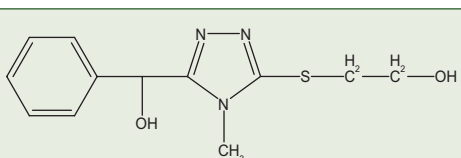
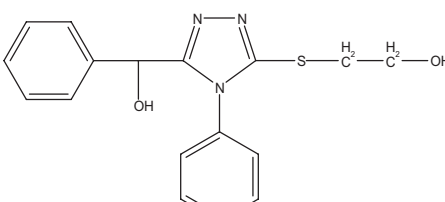
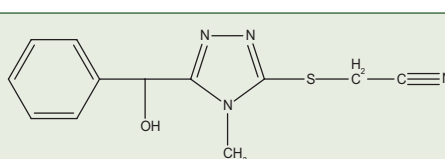
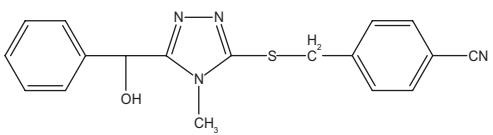
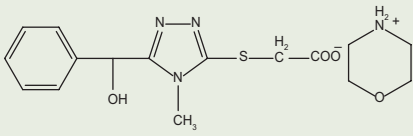
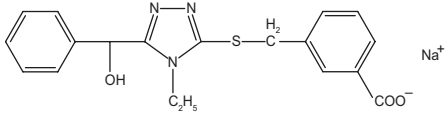
Результати експериментальних досліджень наведені в таблиці 1.

Провівши аналіз діуретичної дії похідних (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів, виявили: у цьому ряду сполук найменшу діуретичну активність за закінченням 240 хв проявляє сполука 2-5-гідрокси(феніл)метил-4-феніл-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіостан-1-ол, при заміні фенільного радикала на метильний спостерігали підвищення діуретичного ефекту. Щодо діуретичного ефекту похідних (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів, визначили, що при введенні в молекулу (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів ал-

Таблиця 1. Діуретична активність похідних (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів

Сполука	Діурез, мл 120 хв	Діурез, у % до кон- тролю на 2 години	Діурез, мл 240 хв	Діурез, у % до кон- тролю на 4 години
Контроль	1,370 ± 0,087	–	2,110 ± 0,198	–
Гіпотіазид	2,530 ± 0,280	84,38	3,590 ± 0,215	69,59
	2,190 ± 0,080	59,38	3,310 ± 0,324	56,76
	2,200 ± 0,076	60,42	3,380 ± 0,348	59,73
	1,870 ± 0,097	7,38	3,860 ± 0,366	8,00

Продовження таблиці 1.

Сполука	Діурез, мл 120 хв	Діурез, у % до кон- тролю на 2 годині	Діурез, мл 240 хв	Діурез, у % до кон- тролю на 4 годині
	1,500 ± 0,115	19,57	3,700 ± 0,327	57,45
	1,600 ± 0,324	21,74	2,640 ± 0,415	12,47
	1,610 ± 0,110	0,35	3,390 ± 0,101	39,41
	1,490 ± 0,083	8,33	3,300 ± 0,169	69,59
	3,960 ± 0,148	88,54	3,260 ± 0,302	54,05
	1,770 ± 0,106	30,53	3,270 ± 0,221	41,87
	1,540 ± 0,132	13,68	2,900 ± 0,189	25,77

кільного радикала підвищується діуретичний ефект. Стосовно діуретичної дії 2-5-гідрокси(феніл)метил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-ілтіоацето-(бензо-)нітрилів встановили, що введення бензилового радикала в молекулу призводить до підвищення діуретичної активності. Аналізуючи діуретичну активність солей 2-5-гідрокси(феніл)метил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-ілтіоацетатних(бензойних) кислот, було б доречним відзначити: органічні солі мають більший ефект діуретичної активності порівняно з неорганічними, але не перевищують дію гіпотіазиду.

Результати досліджень свідчать: (3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)(феніл)метаноли не здатні перевищити

діуретичну дію гіпотіазиду, але перевищити значення референс-препарату дала змогу сполука 4-(5-гідрокси(феніл)метил-4-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіометил)бензонітрил [3–5].

### Висновки

1. Дослідили діуретичну активність похідних (3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)(феніл)метанолів за методом Є. Б. Берхіна.

2. Вивчені похідні (3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)(феніл)метанолів майже не перевищують діуретичну дію гіпотіазиду.

3. Встановили закономірності «структура – дія».

4. Найбільш активною сполукою виявився 4-(5-гідрокси(феніл)метил-4-феніл-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)бензонітрил.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of Interest:** authors have no conflict of interest to declare.

#### Відомості про авторів:

Рудь А. М., заочний аспірант каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пругло Є. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Фролова Ю. С., асистент каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Сведения об авторах:

Рудь А. М., заочный аспирант каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пругло Е. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Фролова Ю. С., ассистент каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Information about authors:

Rud A. M., Aspirant, Physical and Colloidal Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kaplaushenko A. G., Dr.hab., Head of the Physical and Colloidal Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pruglo Ye. S., PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Frolova Yu. S., Teaching Assistant, Physical and Colloidal Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Список літератури

[1] Практичне значення та застосування похідних 1,2,4-тріазолу / А.Г. Каплаушенко, Ю.Г. Самелюк, В.В. Парченко та ін. – Запоріжжя, 2016. – С. 178.

[2] Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Химико-фармацевтический журнал. – 1977. – Т. 11. – №5. – С. 3–11.

[3] Патент 99044 Україна на корисну модель, С07D 249/00, А61К 31/41. (4-аміно-3-(децилтіо)-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанол, що виявляє діуретичну активність / А.М. Рудь, А.Г. Каплаушенко, Ю.М. Кучерявий та ін. – №u2014 14102; заявл. 29.12.14; опубл. 12.05.15 // Бюлетень. – №9.

[4] Патент України на винахід 112830 Україна, С07D 249/00, А61К 31/4196, А61Р 7/10. 4-(((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-феніл-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)бензонітрил, що виявляє діуретичну активність / А.М. Рудь, Ю.М. Кучерявий, А.Г. Каплаушенко, Ю.Г. Самелюк та ін. – №a2015 09985; заявл. 13.10.15; опубл. 25.10.16 // Бюлетень. – №20.

[5] Рудь А.М. Встановлення показників діуретичної активності ряду (4-аміно-5-(алкілтіо)-1,2,4-тріазол-3-іл)(феніл)метанолів / А.М. Рудь, А.Г. Каплаушенко, Ю.М. Кучерявий // Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015 : Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки. – Запоріжжя, 2015. – С. 16.

#### References

[1] Kaplaushenko, A. H., Sameluk, Yu G., Parchenko, V. V., et al. (2016) *Praktychne znachennia ta zastosuvannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Practical value and application of derivatives of 1,2,4-triazole]. Zaporizhzhia*. [in Ukrainian].

[2] Berkhin, E. B. (1977) *Metody izucheniya dejstviya novykh khimicheskikh soedinenij na funkciyu почек [Methods for studying the effect of new chemical compounds on renal function]. Khimiko-farmaceuticheskij jurnal*, 11(5), 3–11. [in Russian].

[3] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. H., Kucheryavyy, Yu. M., et al. (patentee) (2015) Patent 99044 Ukrainy na korusnu model, C07D 249/00, A61K 31/41. (4-amino-3-(decylthio)-1,2,4-triazol-5-yl)(phenyl)methanol, shcho vyavliaie diuretychnu aktyvnist [(4-amino-3-(decylthio)-1,2,4-triazole-5-yl)(phenyl)methanol, which exhibits diuretic activity]. *Biuletten*, 9. [in Ukrainian].

[4] Rud, A. M., Kucheryavyy, Yu. M., Kaplaushenko, A. H., Same-liuk, Yu. H., et al. (patentee) (2016) Patent Ukrainy na vynakhid 112830 Ukraina, C07D 249/00, A61K 31/4196, A61P 7/10 4-(((5-(hidroksy(fenil)metyl)-4-fenil-4-*H*-1,2,4-tryazol-3-yl)thio)metyl)benzonitryl, shcho vyavliaie diuretychnu aktyvnist [4-(((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-phenyl-4-*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)methyl)benzonitrile, which exhibits diuretic activity]. *Biuletten*, 20. [in Ukrainian].

[5] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. H., Kucheryavyy, Yu. M. (2015) *Vstanovlennia pokaznykiv diuretychnoi aktyvnosti riadu (4-amino-5-(alkiltio)-1,2,4-triazol-3-yl)(fenil)metanoliv [Establishment of indices of diuretic activity of a number of (4-amino-5-(alkylthio)-1,2,4-triazole-3-yl)(phenyl)methanol]. Suchasni aspekty medytsyny i farmatsii – 2015*, (P. 16). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].