

УДК 544.723.212:547.792-026.86

М. О. ЩЕРБАК, А. Г. КАПЛАУШЕНКО

*Запорізький державний медичний університет*

## **ВПЛИВ АДСОРБЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 3-АЛКІЛТІО-5-(2-,3-,4-НІТРОФЕНІЛ)- 4-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ НА ЇХ ТОКСИЧНІСТЬ ТА АКТОПРОТЕКТОРНУ АКТИВНІСТЬ**

*Одним з найважливіших соціальних та економічних завдань фармацевтичної галузі на сьогоднішній день є створення нових вітчизняних лікарських засобів, конкурентоспроможних у порівнянні з дорогими імпортованими препаратами. Ключовим етапом створення оригінальних лікарських препаратів є цілеспрямований синтез біологічно активних речовин з вираженим фармакологічним ефектом та низькою токсичністю. Відомо, що збільшення довжини вуглецевого ланцюга ПАР призводить до підвищення величини адсорбції, підсилення фармакологічної активності та зростання токсичності. Проведено визначення впливу величин поверхневої активності та відносної адсорбції 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазолів, що є представниками одного гомологічного ряду та проведено кореляцію отриманих даних з показниками токсичності і актопротекторної активності синтезованих речовин.*

*Ключові слова:* 1,2,4-триазол; поверхневий натяг; поверхнева активність; адсорбція; токсичність; актопротекторна активність

### **ВСТУП**

Постійний попит на фармацевтичні препарати потребує все більших зусиль по створенню нових оригінальних лікарських засобів. Останнім часом все більшу увагу вітчизняних [3, 4] і зарубіжних [9] учених привертають дослідження гетероциклічних систем як потенційних біологічно активних сполук. Велику зацікавленість в цьому плані викликають S-похідні 5-R-1,2,4-триазол-3-тіонів. Аналіз науково-технічної літератури показав, що ядро 1,2,4-триазолу є структурним фрагментом лікарських препаратів з протигрибковим (флуконазол, ітраконазол), антидепресивним (тразодон, альпрозолам), гепатопротекторним, ранозагоюючим та противірусним (тіотриазолін) ефектами. Але недостатньо вивчено фармакологічну активність у ряду 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів. Тому синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей S-похідних 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів, з нашої точки зору, мають наукову новизну, теоретичну та практичну значимість.

У життєдіяльності організмів поверхневі явища мають велике значення. В організмі на поверхні по-

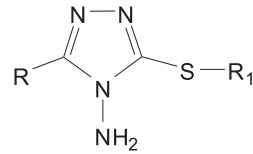
ділу фаз відбуваються процеси обміну, синтезу, адсорбції, десорбції, ферментативні реакції. Дія лікарських препаратів на організм також відбувається на поверхні поділу фаз. Після адсорбції на поверхні поділу фаз лікарський препарат потрапляє до біологічних мішеней шляхом пасивної дифузії. Зі збільшенням величини адсорбції збільшується біодоступність лікарської речовини, що є позитивним явищем, а також підвищення токсичності сполук, що доцільно враховувати. Відомо, що збільшення довжини вуглецевого ланцюга ПАР призводить до підвищення величини адсорбції, підсилення фармакологічної активності та зростання токсичності. Тому розробникам потенційних ліків необхідно враховувати обидва показники при моделюванні молекули та прагнути встановлення оптимального співвідношення: токсичності, що не викликає побічних ефектів, та активності, що проявляє необхідну дію.

Метою дослідження є визначення величини поверхневої активності та відносної адсорбції речовин, що є представниками одного гомологічного ряду, а саме 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазолів, на поверхні поділу рідина-газ та проведення кореляції отриманих даних з показниками їх токсичності і актопротекторної активності, а також підтвердження чи спростування правила Траубе.

© Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., 2014

Таблиця

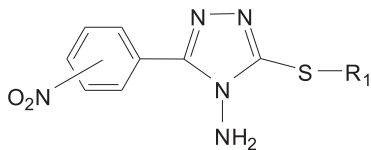
**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ТА АКТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ  
3-АЛКІЛТІО-5-(2-, 3-, 4-НІТРОФЕНІЛ)-4-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ**



Сполука, №	R	R <sub>1</sub>	$\sigma \cdot 10^{-3}$	$\Gamma \cdot 10^{-6}$	Токсичність	Активність %
1	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -2	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6,2	5,00	521(510-543)	104,68
2	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -2	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4,3	9,10	670(661-691)	120,36
3	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -2	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	3,5	13,80	796(783-813)	124,58
4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -3	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	3,0	16,20	783(776-794)	122,75
5	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -3	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	1,6	21,80	845(835-864)	126,12
6	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -3	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	1,0	23,60	987(978-998)	130,25
7	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6,7	4,80	512(505-526)	105,98
8	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4,5	8,00	652(639-673)	131,23
9	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	3,3	14,20	690(677-706)	114,68
10	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	1,2	22,70	835(822-851)	133,64
11	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	0,8	24,20	956(941-962)	101,79

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА БІОЛОГІЧНА  
ЧАСТИНА**

Об'єктами дослідження є отримані нами [8], 3-алкілтіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазолі:



R<sub>1</sub> = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>

Дослідження гострої токсичності проводились на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (відповідальний виконавець к. фарм. н. Є. С. Пругло).

Дослідження проводили за експрес-методом В. Б. Прозоровського [6] на білих щурах лінії Вістар. Для визначення LD<sub>50</sub> 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів використовувалися 5 груп тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки стабілізували твіном-80 і вводили через металевий зонд у шлунок. Спостереження проводили через 24 години.

Проведені досліди показали, що значення LD<sub>50</sub> нових похідних 1,2,4-триазол-3-тіону знаходяться в межах 500-1000 мг/кг. Згідно з класифікацією І. К. Сидорова [7] досліджувані сполуки відносяться до IV класу токсичності (малотоксичні речовин). Результати дослідження наведені в таблиці.

Дослідження актопротекторної дії (в табл. «Активність») 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазолів проведено на групі білих нелінійних

щурів вагою 200-260 г. При вивченні актопротекторної активності нами був використаний метод примусового плавання з навантаженням в 10 % від ваги щура. Навантаження фіксували в основі хвоста тварин. Плавання виконували до виснаження, яке фіксували після 10-ти секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали поодиночі в ємність великого розміру з величиною шару води, що перевищує 60 см. Температура води складала 24-26 °С. Досліджувані сполуки вводили внутрішньоочеревинно за 20 хв до початку занурення тварин у дозі 100 мг/кг. Час запливу реєстрували в секундах. Для порівняння використовували також контрольну групу тварин, які отримували внутрішньоочеревинно фізіологічний розчин за 20 хв до занурення (табл.).

На основі результатів дослідження гострої токсичності та актопротекторної активності виявлена закономірність хімічна будова – фармакологічна дія. З результатів видно, що зі збільшенням довжини вуглеводневого ланцюга збільшуються показники токсичності та актопротекторної активності. Даний факт можна пояснити тим, що синтезовані нами сполуки відносяться до таких, що мають бути поверхнево активними. З теоретичної точки зору дані сполуки містять у своєму складі неполярний вуглеводневий ланцюг, а також гідрофільну групу. При цьому зі збільшенням довжини вуглецевого ланцюга на одну метиленову групу за правилом Траубе [2] має відбуватися підвищення поверхневої активності, біодоступності та фармакологічної активності і токсичності. Для підтвердження даного припущення ми вирішили визначити схильність синтезованих речовин до адсорбції і підтвердити чи спростувати вищезазначені теоретичні припущення.

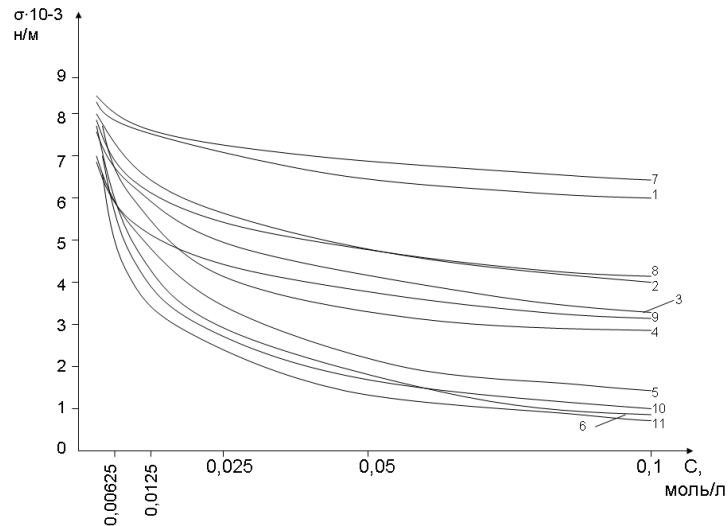


Рис. 1. Залежність поверхневого натягу від концентрації для сполук 1-11.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФІЗИКО-ХІМІЧНА ЧАСТИНА

Для вивчення схильності до адсорбції (підтвердження правила Траубе) і проведення кореляції результатів дослідження з фармакологічними дослідженнями нами встановлено величину поверхневої активності за визначенням поверхневого натягу синтезованих речовин на межі поділу рідина – газ.

Поверхневий натяг визначали за методом Ребіндера [1], що відноситься до найбільш застосовуваних та точних динамічних методів. Вимірювання проводили з метанолом та розчинами досліджува-

них сполук різних концентрацій у послідовності від менш до більш концентрованої. Поверхневий натяг розраховували за рівнянням (1):

$$\sigma_x = K \cdot P_x \quad (1)$$

де:  $\sigma_x$  – поверхневий натяг розчинів, н/м;

$K$  – стала капіляра;

$P_x$  – максимальний тиск повітря на межі поділу рідина – газ.

Для розрахунку поверхневої активності будували графік залежності поверхневого натягу від кон-

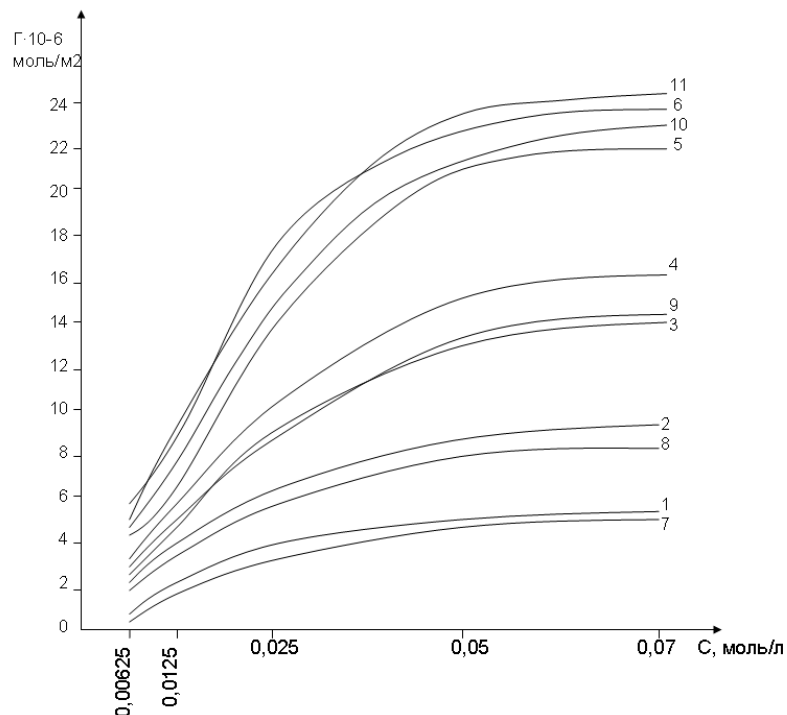


Рис. 2. Залежність величини адсорбції від концентрації для сполук 1-11.

центрації при даній температурі (ізотерму поверхневого натягу),  $\sigma=f(c)$ . Адсорбцію розраховували за рівнянням Гіббса:

$$\Gamma = -\frac{C}{RT} \cdot \frac{d\sigma}{dc}, \quad (2)$$

де:  $\Gamma$  – величина адсорбції розчиненої речовини, моль/м<sup>2</sup>;

$C$  – загальна концентрація розчину, моль/м<sup>3</sup>;

$R$  – газова стала;

$T$  – абсолютна температура, К;

$\pm d\sigma/dc$  – поверхнева активність.

Результати досліджень поверхневого натягу (табл.), величини адсорбції представлені на рис. 1 та 2. З наведених графіків залежності поверхневого натягу та величини адсорбції від концентрації досліджуваних сполук видно, що найменший поверхневий натяг та найбільша величина адсорбції спостерігається для сполук 5-6 і 10-11 та значно менші ці показники для сполук 1 і 7. Таким чином, результати показують, що зі збільшенням довжини ланцюга адсорбційна здатність речовин збільшується, хоча і в меншій мірі, ніж за правилом Траубе, однак пропорційна залежність все ж наявна.

На основі проведених досліджень чітко видно, що наше припущення щодо підвищення поверхневої активності, біодоступності та фармакологічної активності і токсичності зі збільшенням довжини вуглецевого ланцюга на одну метиленову групу вірне. Винятком є лише сполуки 9 та 11, що проявляють меншу актопротекторну активність, незважаючи на високі показники адсорбції. Однак даний факт пояснюється поганою розчинністю сполук 9 та 11 у воді.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчено токсичність і актопротекторну активність 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазолів. Визначено закономірність будова – дія.
2. Для 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазолів визначені величини поверхневої

активності та відносної адсорбції на поверхні поділу рідина – газ.

3. Проведено кореляцію величини поверхневої активності та відносної адсорбції на поверхні поділу рідина – газ з показниками токсичності і актопротекторної активності 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазолів.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

##### ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Евстратова К. И., Кунина Н. А., Малахова Е. Е. // Физическая и коллоидная химия. – М., 1990. – 487 с.
2. Заявка на отримання пат. України № u 2013 11767. 4-(4-(Диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіон, що виявляє актопротекторну активність / М. О. Щербак, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло.
3. Калибачук В. А. Медицинская химия. – К., 2008. – С. 220.
4. Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів: Дис. ... канд. фармац. наук. – 3., 2005. – 98 с.
5. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу: Дис. ... д-ра фармац. наук. – К., 2005. – 396 с.
6. Прозоровский В. Б. О выборе метода построения кривой летальности и определения средней летальной дозы / В. Б. Прозоровский // Журн. общей биол. – 1960. – Т. 21, № 3. – С. 221-228.
7. Сидоров К. К. // Токсикология новых промышленных веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 45-71.
8. Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Малецький М. М. Синтез ряду 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазолів та їх подальше окиснення // Фармаком. – 2013. – № 4. – С. 53-58.
9. Sharma Jyoti, Ahmadb Shamim, Shamsher Alam M. Bioactive Triazoles: A potential review // J. of Chem. and Pharmac. Res. – 2012. – Vol. 4 (12). – P. 5157-5164.

**УДК 544.723.212:547.792-026.86****М. О. Щербак, А. Г. Каплаушенко****ВЛИЯНИЕ АДСОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ 3-АЛКИЛТИО-5-(2-, 3-, 4-НИТРОФЕНИЛ)-4-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ НА ИХ ТОКСИЧНОСТЬ И АКТОПРОТЕКТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ**

Одной из важнейших социальных и экономических задач фармацевтической отрасли на сегодняшний день является создание новых отечественных лекарственных средств, конкурентоспособных по сравнению с дорогими импортными препаратами. Ключевым этапом создания оригинальных лекарственных препаратов является целенаправленный синтез биологически активных веществ с выраженным фармакологическим эффектом и низкой токсичностью. Известно, что увеличение длины углеродной цепи ПАВ приводит к повышению величины адсорбции, усилению фармакологической активности и росту токсичности. Именно поэтому нами проведено определение влияния величин поверхностной активности и относительной адсорбции 3- алкилтио-5-(2-, 3-, 4-нитрофенил)-4-амино-1,2,4-триазолов, которые являются представителями одного гомологического ряда, и проведено корреляцию полученных данных с показателями токсичности и актопротекторной активностью синтезированных веществ.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол; поверхностное натяжение; поверхностная активность; адсорбция; токсичность; актопротекторная активность

**UDC 544.723.212:547.792-026.86****М. О. Shcherbak, A. G. Kaplaushenko****THE EFFECT OF ADSORPTION PROPERTIES OF 3-ALKYLTHIO-5-(2-, 3-, 4-NITROPHENYL)-4-AMINO-1,2,4-TRIAZOLES ON THEIR TOXICITY AND ACTOPROTECTIVE ACTIVITY**

One of the major social and economic goals of the pharmaceutical industry nowadays is the creation of new domestic medicines, which are competitive with expensive imported drugs. A key step in the creation of original drugs is the targeted synthesis of biologically active compounds with high pharmacological effect and low toxicity. It is known that increasing of the carbon chain length of the surfactants leads to increase of adsorption, to enhancement of pharmacological activity and higher data of toxicity. That's why we made the definition of the surface activity effect and the relative adsorption of 3-alkylthio-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazoles, which are representatives of one type of homologous series and made the correlation of the results with indicators of toxicity and actoprotective activity of the compounds synthesized.

**Key words:** 1,2,4-triazole; surface tension; surface activity; adsorption; toxicity; actoprotective activity

*Адреса для листування:*  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.  
Тел. (095) 091-12-33. E-mail: marina\_sherbak@mail.ru.  
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції:  
29.01.2014 р.