



Т.С. Британова, Є.С. Пругло, А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

Вивчення діуретичної активності іліденохідних галогенідів 3,5-R-4H-аміно-R₁-1,2,4-тріазолу

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

4-аміно-1,2,4-тріазолу, іліденохідні,
діуретична активність.

Досліджено вплив іліденохідних галогенідів 3,5-R-4H-аміно-R₁-1,2,4-тріазолу на ексреторну функцію нирок. Встановлено певні закономірності залежності структури речовин від їх діуретичної активності. Серед досліджених речовин знайдено сполуки, що викликають збільшення діурезу.

Изучение диуретической активности илиденпроизводных галогенидов 3,5-R-4H-амино-R₁-1,2,4-триазола

Т.С. Британова, Е.С. Пругло, А.С. Гоцуля, А.И. Панасенко, Е.Г. Книш

Изучено влияние илиденпроизводных галогенидов 3,5-R-4H-амино-R₁-1,2,4-триазола на выделительную функцию почек. Установлены определенные закономерности зависимости структуры веществ от их диуретической активности. Среди изученных веществ найдены соединения, которые вызывают увеличение диуреза.

Ключевые слова: 4-амино-1,2,4-триазолы, илиденпроизводные, диуретическая активность.

Study of the diuretic activity ylidenderivatives halogenides of 3,5-R-4-amino-1,2,4-triazole

T.S. Britanova, Ye.S. Pruglo, A.S. Hotsulya, A.I. Panasenko, Ye.G. Knysh

Influence of ylidenderivatives of 3,5-R-4H-amino-R₁-1,2,4-triazole halogenides on kidney's secretory function. was studied We have established some relationships of diuretic activity with structure of synthesized substances. Among the studied compounds the substances that cause an increase diuresis were found.

Key words: 4-amino-1,2,4-triazole, ylidenderivatives, diuretic activity.

Діуретичні засоби відіграють важливу роль у лікуванні цілого ряду захворювань (артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, цироз печінки, гостра та хронічна ниркова недостатність тощо) [7,8]. Але значна їх кількість не завжди відповідає потребам сучасної медицини [4]. Насамперед, це пов'язано з побічною дією, яку можуть проявляти ці лікарські засоби. Тому пошук діуретичних препаратів з меншою токсичністю та більшою ефективністю є актуальним і відповідає стратегії сучасної фармацевтичної науки [6]. Згідно до спеціалізованої літератури, значної уваги щодо вивчення діурезу заслуговують похідні 1,2,4-тріазолу [2,3,5,6].

Мета роботи

Виявлення впливу іліденохідних галогенідів 3,5-R-4H-аміно-R₁-1,2,4-тріазолу на ексреторну функцію нирок та обговорення взаємозв'язку «будова-дія».

Матеріали і методи дослідження

Для вивчення діуретичної активності використано 29 сполук іліденохідних галогенідів 3,5-R-4H-аміно-R₁-1,2,4-тріазолу. Для встановлення впливу досліджуваних сполук на ексреторну функцію нирок використано метод Є.Б. Берхіна на білих нелінійних щурах по 7 щурів у кожній серії, яких утримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. Щурів отримано з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. До початку експерименту щурів витримували протягом 2 годин без їжі та води. Потім тваринам за допомогою зонду внутрішньошлунково вводили досліджувані речовини. Сечу збирали через кожну годину протягом 4 годин [1]. Сполуки вводили в дозі 1/10 від ЛД₅₀. Дослідження й аналіз отриманих експериментальних даних проводили у порівнянні з еталонними діуретиками: гіпотіазидом і

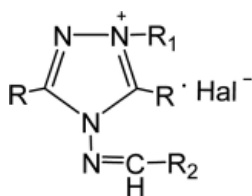
фуросемідом. Утримання тварин проводили згідно до положень Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Отримані дані оброблено статистично за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Office 2007 та «STATISTICA® for Windows 6.0». Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента, U-критерію Уїтні-Манна. Рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – p<0,05.

Результати та їх обговорення

У результаті досліджень встановлено, що через 2 години після введення більшість сполук проявляє діуретичну активність, а п'ять з них (сполуки 8, 9, 22, 23, 24) ефективніші за еталон порівняння гіпотіазид. Продемонстровано, що на силу дії цієї групи сполук впливають як замісники за ядром 1,2,4-тріазолу, так і замісники за аміногрупою. Результати експериментальних даних впливу досліджуваних похідних на ексреторну функцію нирок наведено в таблиці 1.

Аналіз даних таблиці показує, що галогеніди 1-алкіл-4-(4-нітро-бензиліден)-4H-1,2,4-тріазолу (сполуки 11–13) виявляють помірну діуретичну активність при 2-годинній дії. Слід зазначити, що при 4-годинній дії активність цих сполук зберігається і дещо зростає, найактивнішою серед них є сполука 12. Дослідження 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-1-алкіл-4H-1,2,4-тріазолу галогенідів (сполуки 1–6) показує, що цей ряд сполук проявляє помірну діуретичну активність. При 2-годинній дії активність збільшується швидше порівняно з 4-годинною дією. Водночас, введення нітрогрупи в ядро фурану (сполуки 7–10) дещо підсилює активність, що зберігається також і при 4-годинній дії, але є меншою.

Таблиця 1



Вплив досліджуваних сполук на екскреторну функцію нирок

№	Сполука				Діурез				
	з/п	R	R ₁	R ₂	Hal	Через 2 години		Через 4 години	
						(M±m), мл	% до контролю	(M±m), мл	% до контролю
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Контроль					1,59±0,10****	-	2,70±0,238**	-	
1	H	C ₄ H ₉	фуран-2-іл	Br	2,26±0,17***	42,3	3,59±0,126***	32,8	
2	H	C ₅ H ₁₁	фуран-2-іл	Br	1,99±0,14**	54,4	3,61±0,083***	33,7	
Контроль					1,77±0,28	-	3,64±0,433***	-	
3	H	C ₆ H ₁₃	фуран-2-іл	Br	2,71±0,09****	53,2	4,43±0,149****	21,6	
4	H	C ₈ H ₁₅	фуран-2-іл	Br	2,00±0,12**	12,9	3,01±0,128****	-17,2	
5	H	C ₈ H ₁₇	фуран-2-іл	Br	2,10±0,14**	18,6	3,40±0,098***	-6,7	
6	H	C ₉ H ₁₉	фуран-2-іл	Br	1,61±0,13**	-8,9	3,50±0,109***	-3,9	
Контроль					1,80±0,09**	-	2,76±0,092****	-	
7	H	C ₃ H ₇	5-нітро-фуран-2-іл	Br	2,73±0,09****	51,6	3,69±0,086***	33,7	
8	H	C ₄ H ₉	5-нітро-фуран-2-іл	Br	3,14±0,22****	74,6	4,63±0,270****	67,9	
9	H	C ₆ H ₁₃	5-нітро-фуран-2-іл	Br	3,41±0,08****	89,7	5,11±0,238****	85,5	
Контроль					1,59±0,10****	-	2,70±0,24**	-	
10	H	C ₈ H ₁₇	5-нітро-фуран-2-іл	Br	2,21±0,12***	39,6	3,96±0,26***	46,8	
Контроль					1,69±0,10**	-	2,54±0,10**	-	
11	H	C ₈ H ₁₁	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Br	2,00±0,15*/	18,6	3,23±0,13***	27,0	
12	H	C ₈ H ₁₇	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Br	2,29±0,11***	35,6	3,70±0,10***	45,5	
13	H	C ₁₀ H ₂₁	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Cl	1,94±0,14**	15,2	2,96±0,16****	16,3	
Контроль					1,53±0,15****	-	2,49±0,13**	-	
14	H	CH ₂ CO-C ₆ H ₅	4-OH-C ₆ H ₄	Br	1,70±0,11****	11,4	2,77±0,15****	11,5	
Контроль					1,39±0,10****	-	2,11±0,12**	-	
15	H	CH ₂ CO-C ₆ H ₅	2-O ₂ N-C ₆ H ₄	Br	1,87±0,10***	35	2,59±0,23**	22,3	
16	H	CH ₂ CO-C ₆ H ₅	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	Br	2,04±0,11***	47,4	3,09±0,14****	45,9	
17	H	CH ₂ CO-C ₆ H ₅	3-Br-C ₆ H ₄	Br	1,81±0,11***	30,9	2,90±0,15****	37,2	
Контроль					1,69±0,10**	-	2,54±0,10**	-	
18	H	CH ₂ CO-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Br	2,10±0,09***	24,6	3,10±0,25***	21,9	
Контроль					1,80±0,09**	-	2,76±0,09****	-	
19	H	CH ₂ CO-C ₆ H ₄ -OCH ₃ -4	5-нітро-фуран-2-іл	Br	2,51±0,16***	39,7	4,06±0,25***	47,2	
Контроль					1,59±0,10****	-	2,70±0,24**	-	
20	H	CH ₂ COOH	5-нітро-фуран-2-іл	Cl	2,17±0,13***	36,9	2,94±0,19****	9,0	
Контроль					1,59±0,10****	-	2,70±0,24**	-	
21	CH ₃	C ₄ H ₉	фуран-2-іл	Br	1,79±0,18**	12,6	2,57±0,15**	-4,8	
22	CH ₃	C ₅ H ₁₁	фуран-2-іл	Br	2,64±0,16***	66,7	4,36±0,13****	61,4	
23	CH ₃	C ₁₀ H ₂₁	фуран-2-іл	Cl	2,70±0,24***	70,2	4,44±0,10****	64,6	
Контроль					1,80±0,09**	-	2,76±0,09****	-	
24	CH ₃	C ₈ H ₁₇	5-нітро-фуран-2-іл	Br	3,51±0,16****	95,2	5,49±0,16****	99,0	
Контроль					1,69±0,10**	-	2,54±0,10**	-	
25	CH ₃	CH ₂ CO-C ₆ H ₅	фуран-2-іл	Br	1,73±0,11*/	2,5	2,86±0,13****	12,3	
Контроль					1,39±0,10****	-	2,11±0,12**	-	
26	CH ₃	CH ₂ CO-C ₆ H ₅	2-O ₂ N-C ₆ H ₄	Br	1,63±0,06****	17,5	2,26±0,10**	6,8	
27	CH ₃	CH ₂ CO-C ₆ H ₅	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	Br	1,67±0,09**	20,6	2,39±0,10**	12,8	
28	CH ₃	CH ₂ CO-C ₆ H ₅	2-OH-C ₆ H ₄	Br	1,91±0,13***	38,1	2,64±0,09**	25,0	
Контроль					1,80±0,09**	-	2,76±0,09****	-	
29	CH ₃	CH ₂ COOH	5-нітро-фуран-2-іл	Cl	2,59±0,19**	43,7	3,23±0,21***	17,1	
Фуросемід					3,60±0,13****	159,8	6,26±0,18****	196,0	
Гіпотіазид					2,14±0,20***	54,6	3,86±0,19***	82,4	

Примітка: результат достовірності порівняно з контрольною групою – *; фуросемідом – **; гідрохлоргіазидом – ***.

Заміна у першому положенні 1,2,4-тріазольного циклу алкільного замісника на залишки кетону (сполуки 14–18) за наявності бензиліденових замісників по аміногрупі майже не впливає на активність сполук. Значну активність серед зазначених сполук (сполуки 14–18) проявляє сполука 16, активність якої майже не знижується і при 4-годинній дії. Заміна бензиліденового замісника на 5-нітрофуран-2-карбальдегід призводить до підвищення активності при 2-годинній дії, що зберігається і при 4-годинній дії та навіть дещо збільшується (сполука 19). При введенні залишку кетону замість залишку кислоти ацетатної активність суттєво не змінюється (сполука 20). Однак поява двох метильних груп у ядрі тріазолу (сполука 29) сприяє підвищенню активності досліджуваних сполук. Також діуретична активність зростає при заміні залишку фурану на залишок 5-нітрофурану у сполуки 24, що перевищує еталон порівняння гіпотіазид при

2-годинній дії, її активність збільшується при 4-годинній дії. При введенні двох метильних груп у ядро тріазолу у галогенідів 4-(бензиліденаміно)-1-(2-оксо-2-фенілетил)-4H-1,2,4-тріазолію (сполуки 25–28) спостерігають зниження активності як при 2- так і при 4-годинній дії. Отже, проведені дослідження показують, що похідні 4H-4-аміно-1,2,4-тріазолу проявляють різнобічну діуретичну активність, яка залежить від положення та природи замісника у ядрі цієї гетероциклічної структури.

Висновки

1. Досліджувані іліденопохідні галогенідів 3,5-R-4H-аміно-R₁-1,2,4-тріазолію впливають на екскреторну функцію нирок.

2. Найбільш виражену діуретичну дію має сполука 24, активність якої перевищує сечогінний ефект гіпотіазиду і такою дією наближається до фуросеміду, що робить її перспективною для подальшого вивчення.

Список літератури

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, №5. – С. 3–11.
2. Діуретична активність 5-R₁-4-R₂-1,2,4-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.
3. Исследование диуретической активности замещенных 1,2,4-триазола / Шикова В.В., Панасенко А.И., Книш Е.Г., Васильковский Б.М. // Тез. докл. IX рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2002. – С. 725–726.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., исп. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2005. – 523 с.
5. Панасенко О.І. Вивчення впливу на функцію нирок похідних 4-іліденаміно-1,2,4-тріазолу, галогенідів 1-алкіл(аралкіл, амінокарбоніл-метил)-4-іліденаміно-1,2,4-тріазолію / О.І. Панасенко // Вісник фармації. – 2004. – №1. – С. 61–65.
6. Koparir M. 5-Furan-2-yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2-yl-4H [1,2,4]triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism / Koparir M., Cetin A., Cansiz A. // Molecules. – 2005. – Vol. 10. – P. 475–480.
7. Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues / Mathew V., Keshavayya J., Vaidya V., Giles D. // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42. – P. 823–840.
8. Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4] triazolo[4,3-a]pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents / Koranya A., Eman A., Thoraya F., Mohamed A. // Act. Pol. Pharm., Drug Research. – 2011. – Vol. 68, №2. – P. 237–247.

Відомості про авторів:

Британова Т.С., к. фарм. н., асистент каф. УЕФ медичного та фармацевтичного товарознавства ЗДМУ.

Пругло Є.С., к. фарм. н., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації ФПО ЗДМУ.

Гоцуля А.С., к. фарм. н., асистент каф. токсикологічної і неорганічної хімії ЗДМУ.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної і неорганічної хімії ЗДМУ.

Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. УЕФ медичного та фармацевтичного товарознавства ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 14.06.2012 р.