

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

ЛІКИ – ЛЮДИНІ

**Сучасні проблеми створення,
вивчення та апробації
лікарських засобів**

Матеріали XXVIII всеукраїнської
науково-практичної
конференції з міжнародною участю

**3 лютого 2011 року
м. Харків**

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ
№ 1 від 10 січня 2011 року*

Харків
Видавництво НФаУ
2011

бензиламина приводит к увеличению нейролептического эффекта.

Вывод

Таким образом, результаты диуретической и нейротропной активности синтезированных соединений производных 3-метилксантинил-8-метилтиоалкановых кислот, позволяет сделать заключение о перспективности данного ряда соединений для дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга и создания на их основе эффективных лекарственных средств.

Литература

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек.// Хим.-фарм. журн.-1977, -т. 11, №5.-с. 3-11.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства./Машковский М.Д.// -15-е изд. –М.: “Издательство Новая волна”, 2005. -1200с.
3. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Євсєєва Л.В., та ін. Синтез та вивчення антиоксидантної дії похідних 3-метил-7-п-хлорбензил-8-гідразиноксантину // Запоріжський мед. журнал.-2006.-№ 2(35).-с.144-148.
4. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Самура Б.Б., та ін. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну // Запоріжський мед. журнал.-2006.-№ 3(36).-с.142-146.
5. Самура И.Б. Антиаритмические свойства ди- и трициклических замещенных ксантина/ И.Б. Самура, Б.А. Прийменко// Запоріжський мед. журнал. -2002.-№4. –С. 69-72.
6. Синтез и изучение противовоспалительной активности производных триазино[3,4-f]-ксантина/ Н.И. Романенко, Б.А. Прийменко, Б.А. Самура и др.// Запоріжський мед. журнал. -2004.-№5. –С. 141-143.

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ СОЛЕЙ 2-(4-R-5-R₁-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ ТА ПОХІДНИХ 4-R-5-R₁-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

Пругло Є.С., Білай І.М., Михайлюк Є.О., Щербина Р.О.,
Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., Гоцуля А.С.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Для оптимального з позиції безпеки застосування нових

лікарських засобів необхідно вже на стадії доклінічних досліджень вивчити їх токсикологічну характеристику, що дозволить в значній мірі зменшити кількість та інтенсивність проявів побічних реакцій в умовах їх клінічного застосування [3].

Метою токсикологічних досліджень сполук, похідних 1,2,4-тріазолу, було виявлення характеру та вираженості їх пошкоджуючої дії на організм тварин та оцінка їх безпечності.

Матеріали і методи. При вивченні гострої токсичності нами був вибраний табличний експрес-метод по В.Б. Прозоровському [6]. Використовувались 4 групи тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки вводили лабораторним тваринам у вигляді розчину, з додержанням правил асептики та антисептики, за допомогою шприца внутрішньоочередно, який готували в дистильованій воді з розрахунку 1 мл розчину на 100 г тварини для водорозчинних, а важкорозчинні та нерозчинні вводили у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, яку стабілізували твіном-80 з розрахунку 0,2 мл твіну-80 на 50 мг речовини.

В основі методу лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, котрі розміщені по логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD_{50} та їх похибки розраховані попередньо по програмі пробіт-аналізу. Спостереження проводились через 24 години [5].

Результати та їх обговорення. В наших дослідженнях проводилось вивчення гострої токсичності 35 сполук похідних 1,2,4-тріазолу. В результаті проведених досліджень (табл. 1), було встановлено, що всі відібрані сполуки по величині LD_{50} (389 та 5250 мг/кг) являються малотоксичними, практично нетоксичними або відносно нешкідливими за класифікацією К.К. Сидорова [7].

Таблиця 1

№ сполуки	$LD_{50} \pm S_{LD50}$, мг/кг
1.	914 $\pm$ 292
2.	3090 $\pm$ 290
3.	1667 $\pm$ 165
4.	770 $\pm$ 122
5.	5250 $\pm$ 130
6.	1820 $\pm$ 590
7.	1530 $\pm$ 210
8.	482 $\pm$ 104
9.	842 $\pm$ 142

№ сполуки	LD₅₀± S_{LD50}, мг/кг
10.	834±81
11.	969±220
12.	995±173
13.	900±108
14.	668±113
15.	668±113
16.	551±107
17.	1332±224
18.	714±56
19.	566±45
20.	1131±136
21.	2830±230
22.	969±153
23.	1520±350
24.	482±104
25.	525±51
26.	616±58
27.	616±58
28.	714±56
29.	389±37
30.	417±40
31.	525±51
32.	450±54
33.	498±87
34.	421±72
35.	525±51

Серед досліджуваних речовин найбільш токсичним є 4-метил-3-(2-нітрофенілсульфоніл)-4Н-1,2,4-тріазол (спол. 29), що пояснюється присутністю в структурі нітрогрупи, а нетоксичним являється моноетаноламоній 2-(4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат (спол. 5). Їх LD₅₀ знаходиться в межах 389 та 5250 мг/кг відповідно.

Було встановлено, що заміна 4-піридильного замісника на 2-піридинний по п'ятому положенню ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфолінію 2-(5-R₁-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату призводить до незначного збільшення токсичності від 3090 до 1667 мг/кг (спол. 2 та 3). Введення по N₄ атому нітрогену цієї ж молекули в ряду від метильного

до етильного радикалів відмічається збільшення токсичності (спол. 6, 7), тоді як переходячи від 2-метилфенільного, фенільного, 4-бромфенільного та 2-метоксифенільного радикалів спостерігається стійка тенденція до зниження токсичності (спол. 14, 16, 21, 23). Як не парадоксально, та заміна катіону морфолінію на катіони K^+ та Na^+ в молекулах морфолінієвих солей 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату та 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-(4-піридин-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату відповідно призводить до збільшення токсичності (спол. 1, 2, 21, 22). Проте якщо розглядати морфолінієву та калієву сіль 2-(5-(2-піридин-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату зміни токсичної дії майже не відмічається (спол. 9, 10).

Доречно відмітити перехід від 4-піридильного, 2-піридильного та 3-піридильного радикалів морфолінію 2-(5- R_1 -4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату, де спостерігається зниження токсичності (спол. 9, 13, 14).

Заміна катіону морфолінію на катіон диетиламонію в молекулі 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату призводить до значного зниження токсичності (спол. 19, 20). Не викликає жодних змін заміна катіонів морфолінію та N,N' -диетилетаноламонію в молекулі 2-(5-(4-піридин-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату (спол. 14, 15).

Спостерігається різке зниження токсичності при заміні при C_5 вуглецевому атомі ядра 1,2,4-тріазолу 2-фурильного на 4-піридильний замісник морфолінію 2-(5- R_1 -4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату.

Якщо розглядати похідні 4- R -5- R_1 -4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону то їх LD_{50} коливається в межах від 389 до 714 мг/кг, тоді як в 2-(4- R -5- R_1 -4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатів LD_{50} знаходиться в межах від 551 до 3090 мг/кг. Таким чином солі 2-(4- R -5- R_1 -4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатів, як і в інших працях [1, 2, 4] проявляють низькі показники гострої токсичності серед усіх досліджуваних сполук.

Висновки

1. Солі 2-(4- R -5- R_1 -4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатів проявляють низькі показники гострої токсичності серед усіх досліджуваних сполук.
2. Перехід від 4-піридильного, 2-піридильного та 3-піридильного радикалів морфолінію 2-(5- R_1 -4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату спостерігається зниженням гострої токсичності.
3. Заміна катіону морфолінію на катіон диетиламонію в молекулі 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату призводить до значного зниження токсичності.
4. Заміна 4-піридильного замісника на 2-піридильний по п'ятому положенню ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфолінію 2-(5- R_1 -4Н-

1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату призводить до незначного збільшення токсичності.

Література

1. Авраменко Н.А. Синтез, свойства и биологическая активность галогенидов 1-алкил(ацилалкил)-4-амино(алкиламино, илиденамино)-1,2,4-тріазолия: Дис. канд. фармац. наук. — Львов, 1987. — 134 с.
2. Кныш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-тріазола: Дис. д-ра фармац. наук. — Х., 1987. — 350 с.
3. Лукьянчук В.Д. Токсикометрия лекарственных средств на доклиническом этапе: состояние проблемы, дискуссионные аспекты (обзор литературы)/ В.Д. Лукьянчук // Современные проблемы токсикологи. — 1998. - №2. — С. 12-14.
4. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу: Дис. докт. фармац. наук.-Київ, 2005.- 123 с.
5. Проблема нормы в токсикологии /Транхтенберг Л.М., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. и др. — М.: Медицина, 1991. — 208 с.
6. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. //. Психофармакол. биол. наркол. 2007. Т. 7, № 3–4. С. 2090–2120
7. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых пром. веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 45—71.