

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком

УДК 547.79:615.31'212.3/.4

ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНА ДІЯ НОВИХ ГІДРАЗИДІВ 2-(5-(АДАМАНТАН-1-ІЛ)-4-Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТІВ

©Є. С. Пругло, В. М. Одинцова, А. А. Сафонов

Запорізький державний медичний університет

Резюме: у роботі вивчено антипіретичні властивості нових заміщених 1,2,4-тріазолу. Виявлено ряд сполук, які проявляють жарознижувальну дію. Встановлено деякі закономірності між хімічною структурою та фармакологічним ефектом.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, жарознижувальна дія, гіпертермія, антипіретика.

Вступ. Відомо, що підвищення температури тіла є необхідною захисною реакцією організму, що активує імунну систему, підсилює фагоцитоз, стимулює утворення інтерферону, вироблення антитіл, що призводить до пригнічення розмноження багатьох вірусів і бактерій.

Однак підвищення температури вище за 39 °С небезпечний для дорослих та дітей усіх вікових категорій.

Ненаркотичні анальгетики належать до числа широкозастосовуваних у медичній практиці. Їх відрізняє унікальне поєднання жарознижувальної, протизапальної, анальгетичної і антитромботичної механізмів дії, що сприяє застосуванню цих засобів для полегшення симптомів багатьох захворювань [9, 10].

Незважаючи на високу ефективність анальгетиків, використання їх не завжди безпечне. Застосування ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) підвищує ризик розвитку запальних змін з боку шлунково-кишкового тракту, порушує згортання крові, підвищує ламкість судин, а у новонароджених може витіснити білірубін із його зв'язку з альбумінами і тим сприяти розвитку білірубінової енцефалопатії. Крім того, застосування ацетилсаліцилової кислоти при вірусних інфекціях у дітей може супроводжуватися синдромом Рея.

Амідопірин через високу токсичність був виключений з номенклатури лікарських засобів. Анальгін може пригнічувати кровотворення аж до розвитку фатального агранулоцитозу, що сприяло різкому обмеженню його використання у багатьох країнах світу. Однак в ургентних ситуаціях (гіпертермічний синдром, гострий біль в післяопераційному періоді), що не піддаються іншій терапії, припустиме його парентеральне використання.

На сьогодні тільки парацетамол та ібупрофен повністю відповідають критеріям високої ефективності і безпеки та рекомендуються ВООЗ і національними програмами як жарознижувальні засоби для застосування в терапії.

Однак позиції застосування парацетамолу останнім часом серйозно похитнулися. Причина подібного явища криється в результатах міжнародного багатоцентрового дослідження ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood), що виявив зв'язок між застосуванням парацетамолу у дітей перших років життя і збільшенням частоти atopічних захворювань у майбутньому. Раніше вважали, що всі препарати, що застосовуються у дітей з лихоманкою і відносяться до групи нестероїдних протизапальних засобів, потенційно небезпечні у пацієнтів з бронхіальною астмою і як альтернативу рекомендували застосовувати парацетамол. Парацетамол також може спричинити токсичний гепатит, однак подібний варіант побічної дії, як правило, пов'язаний з передозуванням.

Тому пошук нових високоефективних засобів з жарознижувальною дією є актуальною проблемою сьогодення.

З літературних джерел відомо [2–4, 6–8], що похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону проявляють надзвичайно широкий спектр біологічної активності. На сьогодні є дані, що похідним 1,2,4-тріазолу притаманні протизапальні та анальгетичні властивості, які властиві нестероїдним протизапальним засобам з виразною жарознижувальною дією.

Мета досліджень – фармакологічний скринінг антипіретиків серед вперше синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу.

Методи дослідження. Експериментальну лихоманку відтворювали на білих нелінійних щурах шляхом введення 2,4-динітрофенолу (2,4-ДНФ) (роз'єднувач окисного фосфорилування) в дозі 20 мг/кг [1].

Досліджувані речовини вводили через 0,5 години ($T_{0,5}$) після введення 2,4-ДНФ, фіксували ректальну температуру тіла протягом 1 години (T_1). Початкову ректальну температуру (T_0) реєстрували до внутрішньоочеревинної ін'єкції 2,4-ДНФ.

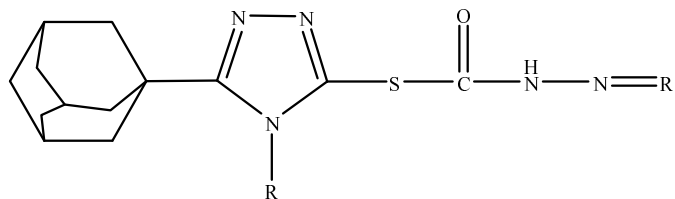
Як еталонний препарат порівняння використовували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/кг.

Результати досліджень оброблено сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, у тому числі стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Достовірність

міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використовували 3 рівня статистичної значимості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$; та $p < 0,001$ [5, 11].

Результати й обговорення. В результаті проведеного дослідження встановлено (табл. 1) сполуки, що вивчаються, та препарат порівняння по-різному впливали на температуру тіла щурів (табл. 2).

Таблиця 1. Гідразиди 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатів



№ сполуки	R	R ₁
1	2	3
76	феніл (C ₆ H ₅)	
86	феніл (C ₆ H ₅)	
84	феніл (C ₆ H ₅)	
83	феніл (C ₆ H ₅)	
50	метил (CH ₃)	
85	феніл (C ₆ H ₅)	
74	метил (CH ₃)	
80	феніл (C ₆ H ₅)	

1	2	3
87	феніл (C ₆ H ₅)	
61	метил (CH ₃)	
82	феніл (C ₆ H ₅)	
78	феніл (C ₆ H ₅)	
88	феніл (C ₆ H ₅)	

Таблиця 2. Антипіретична активність похідних 1,2,4-тріазолу в щурів із гіпертермією

Група	Температура, °C (M±m)			Зміна температури, °C
	T ₀	T _{0,5}	T ₁	ΔT=T ₁ -T _{0,5}
1	2	3	4	5
Контрольна патологія (2,4-ДНФ + фізіологічний розчин)	37,63±0,15	38,87±0,15	39,10±0,41	0,23
2,4-ДНФ + ацетилсаліцилова кислота	37,64±0,28	38,89±0,21	37,91±0,17* (p<0,05)	-0,98
Контрольна патологія	37,19±0,14	38,44±0,16	39,67±0,06	1,23
2,4-ДНФ + сполука 76	37,49±0,13	38,43±0,18	37,20±0,49* (p<0,01)	-1,23
2,4-ДНФ + сполука 86	37,46±0,12	38,51±0,19	37,37±0,34* (p<0,001)	-1,14
Контрольна патологія	37,80±0,16	38,16±0,17	39,60±0,12	1,44
2,4-ДНФ + сполука 50	37,40±0,16	38,60±0,25	39,04±0,25	0,44
2,4-ДНФ + сполука 83	37,59±0,10	38,57±0,20	38,76±0,36	0,19
2,4-ДНФ + сполука 84	37,16±0,21	38,13±0,30	38,89±0,20* (p<0,05)	0,76
Контрольна патологія	37,53±0,10	38,39±0,14	39,64±0,17	1,25
2,4-ДНФ + сполука 85	37,37±0,17	39,36±0,17	38,03±0,32* (p<0,01)	-1,33
Контрольна патологія	37,63±0,58	38,31±0,26	39,83±0,11	1,52
2,4-ДНФ + сполука 74	37,30±0,44	38,80±0,12	40,00±0,28	1,2
Контрольна патологія	37,61±0,24	38,36±0,52	39,60±0,07	1,24
2,4-ДНФ + сполука 87	37,40±0,16	38,97±0,25	37,96±0,34* (p<0,01)	-1,01
2,4-ДНФ + сполука 80	37,61±0,23	38,86±0,26	38,54±0,34* (p<0,05)	-0,32

1	2	3	4	5
Контрольна патологія	37,44±0,16	38,59±0,08	39,56±0,10	0,97
2,4-ДНФ + сполука 61	37,41±0,14	38,27±0,15	39,66±0,22	1,39
Контрольна патологія	37,74±0,29	38,64±0,08	39,89±0,12	1,25
2,4-ДНФ + сполука 82	37,51±0,14	38,90±0,24	39,50±0,23	0,6
Контрольна патологія	37,21±0,39	38,51±0,13	39,74±0,11	1,23
2,4-ДНФ + сполука 88	37,57±0,42	38,76±0,11	37,79±0,30* (p<0,001)	-0,97
2,4-ДНФ + сполука 78	37,37±0,26	38,13±0,47	39,50±0,26	1,37

Примітка. * – результати достовірні щодо контрольної групи (p<0,05).

За результатами досліджень виявлено сполуки, які за своєю жарознижувальною активністю не поступалися еталону порівняння – ацетилсаліцилової кислоти. Також виявлено сполуки, які були ефективніші за препарат порівняння.

Внутрішньоочеревинне введення 2,4-ДНФ через 0,5 год викликало підвищення температури тіла контрольних щурів у середньому з 37,48 до 38,58 °С (Д 1,1°С). Найбільш значимо гальмували зростання температури тіла тварин сполуки 76 (ДТ 1,23°С, p<0,01), 86 (ДТ 1,14°С, p<0,001), 85 (ДТ 1,33°С, p<0,01), 87 (ДТ 1,01°С, p<0,01), які дещо перевищували за жарознижувальною дією ацетилсаліцилової кислоти (ДТ 0,98°С, p<0,05).

Сполука 88 наближається за жарознижувальною дією до референт-препарату ацетилсаліцилової кислоти та знижувала температуру тіла тварин на 0,97 °С, але більш значимо (p<0,001).

Проаналізувавши отримані дані в експерименті, встановлено деякі закономірності відносно хімічної структури до фармакологічної активності досліджуваних речовин.

Заміна метильного радикала на фенільний в молекулі 5-(адамтан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-(антрацен-9-ілметиліден)гідразинкарботіат (спол. 61, 83) супроводжується зниженням гіпертермії.

Найбільш значне зниження температури тіла тварин спостерігали в молекулі 5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-((5-нітрофуран-2-іл)аліліден)гідразинкарботіату (спол. 85), ніж у 5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-((5-нітрофуран-2-іл)метиліден)гідразинкарботіату (спол. 87).

Введення фенільного радикала замість метильного за N₄ атомом нітрогену в молекулі 5-(адамтан-1-іл)-4-Р-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-(3-нітробензиліден)гідразинкарботіату (спол. 50, 76) викликає жарознижувальний ефект.

Заміна метокси на етокси групу за 2-м положенням 4-етоксибензиліденового замісника в молекулі 5-(адамтан-1-іл)-4-Р-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-(4-етокси-2метоксибензиліден)гідразинкарботіату (спол. 78, 80) спостерігається зникненням вираженої гіпертермії порівняно з контрольною групою.

Висновки. Найбільш активно серед досліджуваних сполук є 5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-((5-нітрофуран-2-іл)аліліден)гідразинкарботіату, його здатність гальмувати гіпертермію активність перевищує ацетилсаліцилової кислоти на 35,7 % (ДТ 1,33 °С, p<0,01). Сполуки 76, 86 та 87 перевищують активність ацетилсаліцилової кислоти на 25,5 % (ДТ 1,23 °С, p<0,01), 16,32 % (ДТ 1,14 °С, p<0,001) та 3,06 % (ДТ 1,01 °С, p<0,01) відповідно. Введення фенільного радикалу замість метильного за N₄ атомом нітрогену в молекулі 5-(адамтан-1-іл)-4-Р-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл 2-(3-нітробензиліден)гідразинкарботіату викликає жарознижувальний ефект.

Література

1. Гацура В. В. Методы первичных фармакологических исследований биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 142 с.
2. Гоцуля А. С. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості S-заміщених 4-(2-метокси-феніл)-5-алкіл(арил)-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіонів: дис. ... канд. фармац. наук / А. С. Гоцуля. – Запоріжжя, 2011. – 230 с.
3. Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-

- 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. ... канд. фармац. наук / А. Г. Каплаушенко. – К., 2006. – 201 с.
4. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... доктора фармац. наук / Е. Г. Кныш. – Х., 1987. – 350 с.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – [2 изд.], перераб. и доп. – К. : Морион, 2001. – 408 с.

6. Маковик Ю. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(3-піридил)- та 5-(3-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-3-тіона : дис. ... канд. фармац. наук / Ю. В. Маковик. – К., 2008. – 223 с.
7. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу : дис. ... доктора фармац. наук / О. І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
8. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містять ядро фурану : дис. ... канд. фармац. наук / В. В. Парченко. – К., 2006. – 209 с.
9. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство / под ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. – М., 2003. – С. 506.
10. Рациональное применение антипиретиков у детей: пособие для врачей / [Ветров В. П., Длин В. В. и др]. – М., 2002. – С. 23.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ГИДРАЗИДОВ 2-(5-(АДАМАНТАНА-1-ИЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО)АЦЕТАТ

Е. С. Пругло, В. М. Одинцова, А. А. Сафонов

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: в работе изучено влияние исследуемых веществ замещенных 1,2,4-триазола на их антипиретические свойства. Выявлен ряд соединений, обладающих жаропонижающим действием. Установлены некоторые закономерности между химической структурой и фармакологическим эффектом.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, жаропонижающее действие, гипертермия, антипиретики.

ANTIPYRETIC EFFECT OF NEW HYDRAZIDE 2-(5-(ADAMANTANE-1-YL)-4-R-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLTHIO)ACETATE

Ye. S. Pruhlo, V. M. Odyntsova, A. A. Safonov

Zaporizhian State Medical University

Summary: in this paper the antipyretic properties of 1,2,4-triazole derivatives were investigated. Compounds with anti-fever effect were found. Some relation between chemical structure and pharmacological effect was established.

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, antipyretic effect, hyperthermia, antipyretics.