

Diuretic activity of 2-((4-amino-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides

D. M. Danilchenko, A. A. Safonov

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Introduction. Diuretic drugs occupy large niche in the pharmaceutical market due to the wide range of applications (reduction of edema in heart and vascular disease, kidney disease, decreasing the pressure, removing poisoning toxins). 1,2,4-triazole derivatives have proven themselves as promising compounds with diuretic, analgesic, antimicrobial activity. But still derivatives of 2-((4-amino-5-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides are studied insufficiently.

The aim was to study the diuretic activity of 2-((4-amino-5-R-4H-1,2,4-triazoles-3-yl)thio)acetohydrazides and to establish some dependence between structure and action.

Materials and methods. To establish the influence of the compounds on the excretory renal function we used well-known method by E. B. Berkhin. In each series we used 7 rats which were kept at a constant diet with free access to water. The animals were injected intragastrically with the substance in the form of an aqueous suspension stabilized by Tween-80 in a dose of 1/10 LD₅₀, drinking water was administered after the 30 minutes at the rate of 5 ml per 100 g of body weight. The urine was collected after 2 and 4 hours of the experiment.

Results. Introduction of the 2-chlor-6-fluorbenzyliden, 3-nitrobenzyliden, 4-hydroxybenzyliden substituents in the 2-((4-amino-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazide leads to the appearance of diuretic activity. Several compounds did not exhibit the diuretic activity. Introduction of 2,3-dimethoxybenzyliden, 2-brombenzyliden, 4-dimethylaminobenzyliden, 5-nitrofuranyl radicals in the molecule of 2-((4-amino-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-yl)thio)acetohydrazide leads to the antidiuretic effect. Replacing of the thiophene-2-ylmethyl substituent on the 2-methylfuran-3-yl in 5th position of the triazole cycle increases the diuretic effect.

Conclusions. We studied the diuretic activity of 20 new compounds of 2-((4-amino-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides. The synthesized compounds show moderate diuretic activity. The dependence between structure and action was found.

Key words:

1,2,4-triazole derivatives, synthesis, diuretic activity.

Zaporozhye medical journal

2017; 19 (4), 517–519

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.4.105283

E-mail:

dmitrijdanilchenko@gmail.com

Діуретична активність похідних 2-((4-аміно-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів

Д. М. Данильченко, А. А. Сафонов

Усе більшого значення серед сучасного медичного та фармацевтичного суспільства набуває терапія синтетичними лікарськими засобами. Основну перевагу надають лікам нового покоління. Сечогінні препарати посідають чимале місце на фармацевтичному ринку у зв'язку з широким спектром застосування (зменшення набряків при серцевій і судинній недостатності, при хворобах нирок, зниження підвищеного тиску, виведення токсинів при отруєннях). Похідні 1,2,4-тріазолу зарекомендували себе як перспективні сполуки з діуретичною, анагетичною, протимікробною активністю. Але ще недостатньо вивчені похідні 2-((4-аміно-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів.

Мета роботи – вивчення діуретичної активності похідних 2-((4-аміно-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів і встановлення закономірностей «будова – дія».

Матеріали та методи. Для встановлення впливу досліджуваних сполук на видільну функцію нирок використаний метод Ю. Б. Берхіна. У кожній серії використовували по 7 щурів, яких утримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. До початку експерименту щурів витримували протягом 2 годин без їжі та води. Речовини, що досліджували, вводили у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80 у дозі 1/10 від ЛД₅₀, а через 30 хвилин – питну воду з розрахунку 5 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збирали через 2 та 4 години.

Результати. За результатами дослідження діуретичної активності встановили, що похідні 2-((4-аміно-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів проявляють помірну діуретичну активність. Уведення в молекулу 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду 2-хлор-6-фторбензиліденового, 3-нітробензиліденового, 4-гідроксибензиліденового замісників призводить до появи діуретичної активності. Деякі сполуки не проявляли діуретичної активності. Уведення 2,3-диметоксибензиліденового радикала, 2-бромбензиліденового, 4-диметиламінобензиліденового, 5-нітрофуран-2-ілметилового радикала у молекулу 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду призводить до антидіуретичного ефекту. Заміна тіофен-2-ілметильного замісника на 2-метилфуран-3-ільний за 5 положенням тріазолового циклу призводить до підвищення діуретичного ефекту.

Висновки. Вивчено діуретичну активність 20 нових сполук похідних 2-((4-аміно-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів. Синтезовані сполуки проявляють помірну діуретичну активність. Встановлено деякі закономірності «будова – дія».

Ключові слова:

похідні 1,2,4-тріазолу, синтез, діуретична активність.

Zaporizhzhia medical journal

2017; 19 (4), 517–519

Диуретическая активность производных 2-((4-амино-5R-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразидов

Д. М. Данильченко, А. А. Сафонов

Всё большее значение в современном медицинском и фармацевтическом обществе приобретает терапия синтетическими лекарственными средствами. Основное предпочтение отдаётся лекарствам нового поколения. Мочегонные препараты занимают большую нишу на фармацевтическом рынке в связи с широким спектром их применения (уменьшение отёков при сердечной и сосудистой недостаточности, при болезнях почек, снижение повышенного давления, выведение токсинов

Ключевые слова:

производные 1,2,4-триазола, синтез, диуретическая активность.

при отравлениях). Производные 1,2,4-триазола зарекомендовали себя как перспективные соединения с диуретической, анальгетической, противомикробной активностью. Но ещё недостаточно изучены производные 2-((4-амино-5-*R*-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразидов.

Цель работы – изучение диуретической активности производных 2-((4-амино-5-*R*-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразидов и установление закономерностей «строение – действие».

Материалы и методы. Для установления влияния исследуемых соединений на выделительную функцию почек был использован метод Е. Б. Беркина. В каждой серии использовали по 7 крыс, содержащихся на постоянном рационе при свободном доступе к воде. До начала эксперимента крыс выдерживали в течение 2 ч без пищи и воды. Исследуемые вещества вводили в виде водной суспензии, стабилизированной твином-80 в дозе 1/10 от ЛД₅₀, а через 30 мин – питьевую воду из расчёта 5 мл на 100 г массы тела животного. Мочу собирали через 2 и 4 ч.

Результаты. По результатам исследования диуретической активности установлено, что производные 2-((4-амино-5-*R*-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразидов проявляют умеренную диуретическую активность. Введение в молекулу 2-((4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразидов 2-хлор-6-фторбензилиденового, 3-нитробензилиденового, 4-гидроксibenзилиденового заместителей приводит к появлению диуретической активности. Некоторые соединения не проявляли диуретической активности. Введение 2,3-диметоксибензилиденового радикала, 2-бромбензилиденового, 4-диметиламинобензилиденового, 5-нитрофуран-2-илметилового радикалов в молекулу 2-((4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразидов приводит к антидиуретическому эффекту. Замена тиофен-2-илметильного заместителя на 2-метилфуран-3-ильный по 5 положению триазолового цикла приводит к повышению диуретического эффекта.

Выводы. Изучена диуретическая активность 20 новых соединений производных 2-((4-амино-5-*R*-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразидов. Синтезированные соединения проявляют умеренную диуретическую активность. Установлены некоторые закономерности «строение – действие».

Introduction

Therapy with synthetic drugs becomes widely used among modern medical and pharmaceutical society. The advantage is given to the medicines of new generation.

Diuretic drugs occupy large niche in the pharmaceutical market due to the wide range of applications (reduction of edema in heart and vascular disease, kidney disease, decreasing the pressure, removing poisoning toxins).

1,2,4-triazole derivatives have proven themselves as promising compounds with diuretic, analgesic, antimicrobial activity [1–5]. But still derivatives of 2-((4-амино-5-*R*-4H-1,2,4-триазол-3-yl)thio)acetohydrazides are studied insufficiently.

The aim was to study the diuretic activity of 2-((4-амино-5-*R*-4H-1,2,4-триазол-3-yl)thio)acetohydrazides and to establish some dependence between structure and action.

Materials and methods

Studied compounds were synthesized at the Department of toxicological and inorganic chemistry of ZSMU [6].

To establish the influence of the compounds on the excretory renal function the well-known method by E. B. Berkhin was used [7]. In each series we used 7 rats which were kept at a constant diet with free access to water. Prior to the experiment, the rats were kept for 2 hours without food and water. Then the animals were injected intragastrically with the substance in the form of an aqueous suspension stabilized by Tween-80 in a dose of 1/10 LD₅₀, drinking water was administered after the 30 minutes at the rate of 5 ml per 100 g of body weight. The urine was collected after 2 and 4 hours of the experiment.

Groups of animals: 7 animals in each group which were pre-weighed, marked (by the alcoholic solution of brilliant green and magenta). "Hypothiazid" Sanofi-Aventis Ukraine® and "Furosemide" Darnytsya® were used as standard drugs; the control group was administered with distilled water.

Results and discussion

Statistical analysis of the results was performed by using parametric statistical methods (Student's *t*-test). The results are shown in the Table 1.

Table 1 clearly shows us that the derivatives of 2-((4-амино-5-*R*-4H-1,2,4-триазол-3-yl)thio)acetohydrazides exhibit moderate diuretic activity. Using these results some patterns of "structure-action" dependence were established (Table 2).

Table 1. Diuretic activity of 2-((4-амино-5-*R*-4H-1,2,4-триазол-3-yl)thio)acetohydrazides

No of compound	120 min, M±m, ml	Δ % to the control	240 min, M±m, ml	Δ % to the control
Control	1,41±0,096	–	2,01±0,118	–
Furosemide	3,96±0,395	156,38	5,90±0,169	203,77
Hypothiazid	2,51±0,271*	77,88	3,63±0,251	80,14
1	1,80±0,170	27,27	3,04±0,203	51,06
2	1,76±0,195	24,24	3,13±0,180	55,32
3	1,81±0,171	28,28	2,74±0,157	36,17
4	1,77±0,185	25,25	2,43±0,202	20,57
5	1,51±0,256	7,07	2,21±0,222	9,93
6	1,81±0,269	28,28	2,33±0,228	15,60
Control	1,56±0,223	–	2,23±0,186	–
7	1,60±0,196	2,75	2,24±0,181	0,64
8	1,49±0,225	-4,59	2,26±0,247	1,28
9	1,54±0,233	-0,92	2,37±0,254	6,41
10	1,61±0,256	3,67	2,60±0,194	16,67
11	1,54±0,107	-0,92	2,43±0,253	8,97
12	1,64±0,184	5,50	2,36±0,205	5,77
13	1,73±0,211	11,01	2,50±0,166	12,18
Control	1,46±0,143	–	2,46±0,113	–
14	1,43±0,185	-1,96	2,87±0,206	16,86
15	1,51±0,220	3,92	3,03±0,104	23,26
16	1,71±0,155	17,65	3,00±0,188	22,09
17	1,66±0,199	13,73	3,06±0,416	24,42
Control	1,41±0,103	–	2,19±0,114	–
18	1,64±0,230	16,17	3,47±0,220	58,82
19	2,07±0,285	46,46	3,60±0,294	64,71
20	2,07±0,113	46,46	3,00±0,231	37,25

Introduction of the 2-chlor-6-fluorbenzyliden (1), 3-nitrobenzyliden (2), 4-hydroxybenzyliden (3) substituents in the 2-((4-amino-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazide leads to the appearance of diuretic activity.

Compounds 4–7, 10, 12, 13, 15–17 did not exhibit the diuretic activity. Introduction of the 2,3-dimethoxybenzyliden (8), 2-brombenzyliden (9), 4-dimethylaminobenzyliden (11), 5-nitrofuran-2-ylmetylen (14) radicals in the molecule of 2-((4-amino-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-yl)thio)acetohydrazide leads to the antidiuretic effect.

Replacing of the thiophene-2-ylmethyl substituent on the 2-methylfuran-3-yl in 5th position of the triazole cycle (compounds 18–20) increases the diuretic effect.

Conclusions

1. The diuretic activity of 20 new compounds of 2-((4-amino-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides was studied.

2. The synthesized compounds show moderate diuretic activity. The dependence between structure and action was found.

3. Introduction of the 2-chlor-6-fluorbenzyliden (1), 3-nitrobenzyliden (2), 4-hydroxybenzyliden (3) substituents to the molecule of 2-((4-amino-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazide leads to the appearance of diuretic activity.

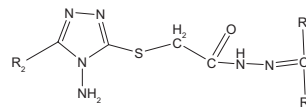
4. Replacing of the thiophene-2-ylmethyl substituent on the 2-methylfuran-3-yl in 5th position of the triazole cycle (compounds 18–20) increases the diuretic effect.

Funding: The research was carried out within the state budget scientific-research work "Synthesis of new biologically active substances – derivatives of 5-(alkyl-, aryl-, heteryl-) of 4-R-(amino)-1,2,4-triazolyl-3-thiones for the creation of original drugs with analgesic, actoprotective, antimicrobial, anti-inflammatory and diuretic effect" (O115U003470), 2015–2017, funded by the Ministry of Health of Ukraine.

References

- Pruglo, E. S. (2015) Diuretychna aktyvnist' 3-(5-bromfuran-2-il)-4-R-(4h)-1,2,4-triazol-5-tioniv, ikh S-pokhidnykh ta 2-(5-bromfuran-2-il)-5-r'-tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6(5h)-oniv [Diuretic activity of 3-(5-bromfuran-2-yl)-4-R-(4h)-1,2,4-triazole-5-thione, their S-derivatives and 2-(5-bromfuran-2-yl)-5-r'-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole-6(5h)-ones]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(19), 9–13. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52274>.
- Kucheryavii, Y. N., Kaplaushenko, A. G., & Pruhlo, E. S. (2014) Synthesis and diuretic activity of 2-(5-(phenoxy)methyl)-4-r-1, 2, 4-triazole-3-ylthio) acetic acids and their salts. *Zaporozhye medical journal*, 6(87), 101–104. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2014.6.35871>.
- Odintsova, V. M. (2016) Analgetychna aktyvnist solei 2-(5-(adamantan-1-il)-4-R-1,2,4-triazol-3-iltio)otstovoi kysloty [Analgesic activity of the salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(20), 8–11. [in Ukrainian]. doi: [10.14739/2409-2932.2016.1.61105](http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2016.1.61105).
- Pruhlo, Ye. S. (2016) Vplyv 4-benzylidenamino-5-fenil-4N-1, 2, 4-triazol-3-tioniv i solei 2-(4-amino-5-fenil-4N-1, 2, 4-triazol-3-iltio) atsetatnykh kyslot na tsentralnyi komponent notsytseptivnoi systemy [Effect of 4-benzylidenamino-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiones and salts of 2-(4-amino-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acid on central component of nociceptive system]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(21), 57–61. [in Ukrainian]. doi: [10.14739/2409-2932.2016.2.70699](http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.70699).
- Odyntsova, V. M. (2016) Protymikroba ta protyhyrbkova aktyvnist deiaknykh zamishchennykh (5-(adamantan-1-il)-4R-1, 2, 4-triazol-3-iltio)iv [Antimicrobial and antifungal activity of some (5-(adamantane-1-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-ylthio) substituents]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(22), 49–53. [in Ukrainian]. doi: [10.14739/2409-2932.2016.3.77945](http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77945).

Table 2. "Structure-action" dependence of 2-((4-amino-5-R₂-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-N'-R-idenacetohydrazides



No of compound	R ₂	R	R ₁	Effect
1	thiophen-2-ylmethyl	H	2-Cl-6-F-C ₆ H ₃	↑
2	thiophen-2-ylmethyl	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄	↑
3	thiophen-2-ylmethyl	H	4-OHC ₆ H ₄	↑
4	thiophen-2-ylmethyl	H	2-NO ₂ C ₆ H ₄	–
5	thiophen-2-ylmethyl	H	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	–
6	thiophen-2-ylmethyl	H	3,5-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	–
7	thiophen-2-ylmethyl	H	3-Br-4-F-C ₆ H ₃	–
8	thiophen-2-ylmethyl	H	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	↓
9	thiophen-2-ylmethyl	H	2-Br-C ₆ H ₄	↓
10	thiophen-2-ylmethyl	H	4-F-C ₆ H ₄	–
11	thiophen-2-ylmethyl	H	4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	↓
12	thiophen-2-ylmethyl	CH ₃	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	–
13	thiophen-2-ylmethyl	H	3-NC ₅ H ₄	–
14	thiophen-2-ylmethyl	H	5-NO ₂ -C ₄ H ₂ O	↓
15	thiophen-2-ylmethyl	H	3-OCH ₃ C ₆ H ₄	–
16	thiophen-2-ylmethyl	CH ₃	thiophen-2-yl	–
17	thiophen-2-ylmethyl	H	2-OH-C ₆ H ₄	–
18	2-methylfuran-3-yl	H	2-Cl-6-F-C ₆ H ₃	↑
19	2-methylfuran-3-yl	H	3-OCH ₃ C ₆ H ₄	↑
20	2-methylfuran-3-yl	H	4-F-C ₆ H ₄	↑

- Safonov, A. A. (2016) Syntez, fizykokhimichni vlastyivosti pokhidnykh 2-((4-amino-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-triazol-3-il)tio)atsetohidrazidiv [Synthesis, physico-chemical properties of 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 5, 31–36. [in Ukrainian].
- Berkhin, E. B. (1977) Metody izucheniya dejstviya novykh khimicheskikh soedinenij na funkciu pochek [Methods of studying the effect of new chemical compounds on renal function]. *Khimiko-farmaceuticheskiy zhurnal*, 11(5), 3–11. [in Russian].

Information about the authors:

Danilchenko D. M., Aspirant, Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Safonov A. A., PhD, Senior Lecturer, Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Данільченко Д. М., очний аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, старший викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Данильченко Д. М., очный аспирант каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 27.02.2017

Після доопрацювання / Revised: 15.03.2017

Прийнято до друку / Accepted: 17.04.2017