



УДК 615.31:547.79]:615.015.11]-047.37

І. І. Аксьонова, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

## АКТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ СОЛЕЙ 2-((4-АМІНО-5- $R_1$ -4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 615.31:547.79]:615.015.11]-047.37

И. И. Аксенова, Е. С. Пругло, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

### АКТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ 2-((4-АМИНО-5- $R_1$ -4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)-ТІО)УКСУСНЫХ КИСЛОТ

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина*

Был проведен фармакологический скрининг соединений — производных 2-((4-амино-5- $R_1$ -4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусных кислот на выявление их актопротекторного действия. Для изучения актопротекторной активности данных соединений была выбрана методика принудительного плавания с нагрузкой в 10 % от массы тела подопытного животного. В результате исследований выявлены соединения натрия 2-((4-амино-5-фенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат, моноэтаноламмоний 2-((4-амино-5-(4-третбутилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат, аммоний 2-((4-амино-5-(4-третбутилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат и метиламмоний 2-((4-амино-5-(4-третбутилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат, которые превышают по эффективности референтный препарат рибоксин на 47,03, 18,6, 18,36 % и на 8,37 % соответственно. Полученные результаты позволили установить некоторую зависимость «структура — действие».

**Ключевые слова:** производные 1,2,4-триазола, актопротекторное действие, физическая работоспособность.

UDC 615.31:547.79]:615.015.11]-047.37

I. I. Aksyonova, Ye. S. Pruglo, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh

### АКТОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ 2-((4-АМИНО-5- $R_1$ -4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ

*The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine*

A modern man is constantly under the influence of various extreme factors (physical overload, excessive psychoemotional stress, changing the time zone, violation of daily periodicals of sleep, etc.) that leads to mental and physical overloading and induce stress reactions.

This problem is relevant for athletes whose organism undergoes regular physical activity consuming natural resources. Therefore, search for medicines which stimulate physical performance, prevent fatigue and increase adaptive properties of the organism are promising area of medicine and pharmacy. Derivatives of 1,2,4-triazole attract the particular attention among the wide variety of organic heterocyclic compounds. They are characterized by wide spectrum of biological activity and low toxicity.

The aim of our work was pharmacological screening of derivatives of 1,2,4-triazole with actoprotective properties among the synthesized derivatives of 2-((4-амино-5- $R_1$ -4Н-1,2,4-триазол-3-yl)тио)ацетат and determination of possible regularities of actoprotective activity from the chemical structure of the compounds.

For studying the actoprotective effect of new derivatives of 1,2,4-triazole, and determine the resistance effect of experimental animals to extreme conditions, the "forced swimming model" was used. In accordance with the methodology the Inosinum (Riboxinum) was used as the reference drug.

As a result of the research there were found four compounds which demonstrated a tendency to actoprotective activity whose results exceeded data of the reference group.

Some regularities of "chemical structure — biological activity" were established, and they can be useful in future synthesis and searching for highly effective actoprotective drugs.

**Key words:** derivatives of 1,2,4-triazole, actoprotective action, physical performance.

Сучасна людина постійно перебуває під впливом різних екстремальних чинників (фізичне перенавантаження, надмірне психоемоційне на-

пруження, зміна часових порів, порушення добової періодики сну тощо), які ведуть до перевантажень фізичного та психологічного характе-

ру, викликаючи стресові реакції [6].

Ця проблема також актуальна і для спортсменів, чий організм регулярно піддається



фізичним навантаженням, втрачаючи при цьому природні ресурси [1; 3]. Тому пошук засобів, які стимулюють фізичну працездатність, перешкоджають розвитку втоми та підвищують адаптивні властивості організму, є перспективною галуззю медицини та фармації [4; 9; 11].

Серед широкого різноманіття органічних гетероциклічних сполук особливу увагу привертають сполуки — похідні 1,2,4-тріазолу. Вони вирізняються широким спектром біологічної активності та є малотоксичними. Так, у науковій літературі вчені неодноразово приділяли увагу дослідженню актопротекторної активності S-похідних 1,2,4-тріазолу. Зважаючи на отримані результати, доцільність подальших досліджень у даному випадку є досить актуальною [2; 12].

**Мета** роботи — фармакологічний скринінг похідних 1,2,4-тріазолу з актопротекторними властивостями серед синтезованих похідних 2-((4-аміно-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтових кислот та встановлення можливих закономірностей актопротекторної дії від хімічної структури досліджуваних сполук.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом наших досліджень були сполуки — похідні 2-((4-аміно-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтових кислот (рис. 1, табл. 1), синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. О. І. Панасенка і проф. Є. Г. Книша.

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 215–257 г. Піддослідні тварини були розподілені на 12 груп по 7 щурів у кожній: контрольна

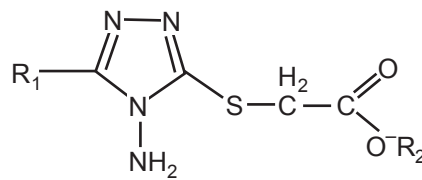


Рис. 1. Структурна формула похідних 2-((4-аміно-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтова кислота

(тваринам вводили фізіологічний розчин дозою 1 мл/100 г), референтна (тварини отримували препарат порівняння рибоксин «Дарниця» — 1/29 від LD<sub>50</sub>, 100 мг/кг [5; 9]) та дослідні групи (тваринам вводили досліджувані речовини). При вивченні актопротекторної активності використано метод примусового плавання з навантаженням 10 % від маси щура [5; 8; 10]. Навантаження фіксували біля основи хвоста тварини. Плавання виконували до виснаження, яке фіксували після 10-секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали поодиноці у посудину великого розміру, товща води перевищувала 60 см. Температура води 24–27 °С. Досліджувані сполуки, еталон порівняння та фізіологічний розчин вводили відповідній групі внутрішньочеревинно дозою 1/10 від LD<sub>50</sub> (табл. 2) за

20 хв до початку занурення тварин [8]. Час запливу реєстрували в секундах.

Результати досліджень подавали статистичним методам аналізу з використанням програм Microsoft Office Excel та Statistica 10.0 (Statsoft) [7]. Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої (±m). Статистичну значущість міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні первинного фармакологічного скринінгу було встановлено, що найбільш суттєво збільшувала тривалість примусового плавання дослідних тварин сполука натрій 2-((4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**XI**), яка перевищувала результат референтного препарату на 47,03 %.

Серед досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу не поступалися за своєю дією референтному препарату рибоксину солі **V**, **VII** та **VIII** (амоній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат — збільшення витривалості на

Таблиця 1

Похідні 2-((4-аміно-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтових кислот

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
I	4-третбутилфеніл	Na <sup>+</sup>
II	4-третбутилфеніл	K <sup>+</sup>
III	4-третбутилфеніл	Mg <sup>2+</sup>
IV	4-третбутилфеніл	Ca <sup>2+</sup>
V	4-третбутилфеніл	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>
VI	4-третбутилфеніл	H <sup>+</sup>
VII	4-третбутилфеніл	H <sub>3</sub> N <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub>
VIII	4-третбутилфеніл	H <sub>3</sub> N <sup>+</sup> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH
IX	4-третбутилфеніл	Піперидиній
X	4-третбутилфеніл	Морфоліній
XI	Феніл	Na <sup>+</sup>
XII	Феніл	K <sup>+</sup>



**Результати актопротекторної активності похідних  
4-аміно-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу в експерименті на щурах**

Сполука, група	Доза, мг/кг	Середня тривалість примусового плавання щурів (с), M±m	P	Активність у порівнянні з контрольною групою, Д %
Контроль (фізіологічний р-н)	1 мл/100 г	215,570±5,168	—	100
Рибоксин	100	260,570±11,898	0,01042	20,87
1	125	91,710±5,656	8,43·10 <sup>-07</sup>	-57,46
4	77	212,860±5,110	0,71986	-1,26
3	62	239,570±4,461	0,00977	11,13
10	53	197,000±4,158	0,02653	-8,61
Контроль (фізіологічний р-н)	1 мл/100 г	149,290±6,962	—	100
5	54	207,860±11,001	0,00280	39,23
Контроль (фізіологічний р-н)	1 мл/100 г	167,570±5,769	—	100
8	53	233,710±9,141	0,00048	39,47
6	66	159,430±3,591	0,26979	-4,86
2	113	138,140±4,448	0,00493	-17,56
9	83	147,570±4,358	0,02784	-11,94
7	71	216,570±4,830	0,00033	29,24
Контроль (фізіологічний р-н)	1 мл / 100 г	197,570±5,168	—	100
11	133	331,710±5,656	4,88·10 <sup>-07</sup>	67,90
12	105	227,860±5,110	0,00421	15,33

18,36 % ( $p < 0,01$ ), метиламоній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат — збільшення на 8,37 % ( $p < 0,001$ ) та моноетаноламоній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат — збільшення на 18,6 % ( $p < 0,001$ ).

Варто відзначити магній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (III) та калій 2-((4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (XII), які збільшували витривалість щурів на 11,13 та 15,33 % відповідно ( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою, але поступалися препарату порівняння рибоксину.

Що стосується інших досліджуваних сполук (I, II, IV, VI, IX, X), то всі вони зменшували витривалість дослідних тварин в умовах експерименту в межах від 57,46 ( $p < 0,001$ ) до 1,26 % ( $p > 0,05$ ).

Проаналізувавши дані досліджень актопротекторної дії, встановлено деякі закономірності щодо залежності фармакологічної дії від хімічної структури синтезованих сполук. Так, наявність у структурі сполуки фенільного замісника за C<sub>5</sub> положенням 1,2,4-тріазолового циклу приводить до появи вираженої актопротекторної дії, а заміна катіона Na<sup>+</sup> на катіон K<sup>+</sup> у молекулі натрій 2-((4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (XI) значно зменшує актопротекторну дію. Зазначено, що введення в молекулу 4-третбутилфенільного замісника за C<sub>5</sub> положенням 1,2,4-тріазолового циклу призводить до пригнічення актопротекторної дії. Однак його комбінація з катіонами амонію (V) та моноетаноламонію (VIII) дозволяє досягнути результатів, що перевищують еталон порівняння на 18,36 та 18,6 % відповідно. Подаль-

ший перехід до метиламонієвого катіона (VII) зберігає актопротекторну активність на рівні 8,37 %, а введення неорганічних катіонів Na<sup>+</sup>(I), K<sup>+</sup>(II), Ca<sup>2+</sup>(IV) призводить до повного пригнічення актопротекторної дії.

#### Висновки

1. Найбільшу актопротекторну активність виявив натрій 2-((4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (XI), який сприяв збільшенню тривалості примусового плавання дослідних тварин на 47,03 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з референтним препаратом.

2. У результаті проведених досліджень також були виявлені сполуки моноетаноламоній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (VIII), амоній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (V) та метиламо-



ній 2-((4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (VII), які перевищують еталон порівняння рибоксин на 18,6, 18,36 та 8,37 % відповідно.

3. Установлено, що заміна 4-третбутилфенільного замісника на фенільний замісник за С5 положенням 1,2,4-тріазолового циклу у молекулі натрій і калій 2-((4-аміно-5-*R*1-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату приводить до появи вираженої актопротекторної дії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Guyton A. C. Textbook of medical physiology / A. C. Guyton, John E. Hall. – 11th ed. – Philadelphia, Pennsylvania, 2006. – 1150 p.

2. Synthesis and study of the actoprotective activity of 4-R-5-adamantane-1-yl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles, 2-(4-R-5-adamantane-1-yl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts / V. M. Odintsova, A. A. Safonov, Ye. S. Pruhlo [et al.] // Intellectual Archive. – 2013, Nov. – Vol. 2. – P. 17–26.

3. Oliynyk S. The Pharmacology of Actoprotectors: Practical Application for Improvement of Mental and Physical Performance / S. Oliynyk, Oh. Seikwan // Biomolecules & Therapeutics. – 2012, Sep. – Vol. 20 (5). – P. 446–456.

4. Tirlapur V. J. Microwave assisted synthesis, characterization and evaluation of the biological activity of novel triazole derivatives / V. J. Tirlapur, R. H. Udupi // Indian Journal of Hetrocyclic Chemistry. – 2008. – Vol. 18. – P. 65–68.

5. Фармакологическая коррекция утомления / Ю. Г. Бобков, В. И. Виноградов, В. Ф. Катков [и др.] – М. : Медицина, 1984. – 208 с.

6. Вайнер Э. Н. Валеология : учебник для вузов // Э. Н. Вайнер. – М. : Флинта : Наука, 2011. – 416 с.

7. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL : уч. пособие / Э. А. Вуколов. – М. : Форум, 2008. – 464 с.

8. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

9. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... д-ра фарм. наук / Е. Г. Кныш. – Х., 1987. – 350 с.

10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунатян, А. Н. Васильев [и др.]. – М. : Гриф и К., 2012. – 944 с.

11. Пат. 77604 Україна, МПК 2013. 01 C07D 249/00, A61K31/00. Похідна 1,2,4-тріазолу, яка проявляє актопротекторну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, Є. С. Пругло [та ін.]. – № u2012 08061 ; опубл. 25.02.13, Бюл. № 4.

12. Самелюк Ю. Г. Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл)-(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло // Запорізький медичний журнал. – 2014. – № 2 (83). – С. 107–111.

#### REFERENCES

1. Guyton Arthur C., John E. Hall. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia, Pennsylvania, 2006. 1150 p.

2. Odintsova V.M., Safonov A.A., Pruhlo Ye.S., Panasenko O.I., Knysh Ye.G., Panasenko T.V. Synthesis and study of the actoprotective activity of 4-R-5-adamantane-1-yl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles, 2-(4-r-5-adamantane-1-yl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts. *Intellectual Archive* 2013 Nov; 2: 17-26.

3. Oliynyk S., Seikwan Oh. The Pharmacology of Actoprotectors: Practical Application for Improvement of Mental and Physical Performance. *Biomolecules & Therapeutics* 2012, Sep; 20 (5): 446-456.

4. Tirlapur V.J., Udupi R.H. Microwave assisted synthesis, characterization and evaluation of the biological activity of novel triazole derivatives. *Indian Journal of Hetrocyclic Chemistry* 2008; 18: 65-68.

5. Bobkov Yu.H., Vinogradov V.I., Katkov V.F. et al. *Farmakologicheskaja korrektsiia utomleniia* [Pharmacological correction of fatigue]. Moscow, Meditsina, 1984. 208 p.

6. Vayner E.N. *Valeologiya: uchebnyk dlya vuzov* [Valeology: a textbook for higher educational institutions]. Moscow, Flinta, Nauka, 2011. 416 p.

7. Vukolov E.A. *Osnovy statisticheskogo analiza. Praktikum po statisticheskim metodam i issledovaniyu*

*operatsiy s ispolzovaniem paketov STATISTIC A i EXCEL. Uchebnoe posobie* [Basis of statistical analysis. Practical work on statistical methods and research of the operations using the packages STATISTIC A and EXCEL. Textbook]. Moscow, Forum, 2008. 464 p.

8. Stefanov O.V. (ed.) *Doklinichni doslidzhennia likarskikh zasobiv* [Pre-clinical studies of drugs]. Kyiv, Avicenna, 2001. 528 p.

9. Knysh Ye.G. *Sintez, fiziko-khimicheskie i biologicheskie svoystva N- i S-zameshchennykh 1,2,4-triazola. Dis ... dokt. farmakol. nauk.* [Synthesis, physical and chemical and biological properties of N- and S-substituted of 1,2,4-triazole. Thesis of medical doctor of pharm sciences]. Kharkiv, 1987. 350 p.

10. Mironov A.N., Bunatyan N.D., Vasilyev A.N. et al. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Manual for conducting preclinical investigations of drugs]. Moscow, Grif i K., 2012. 944 p.

11. Knysh E.G., Panasenko O.I., Pruglo E.S. et al. Pat. 77604 Ukraine, MPK 2013. 01 C07D 249/00, A61K31/00. *Pokhidna 1,2,4-triazolu, yaka proyavlyae aktoprotektornu aktyvnist* [Derivative of 1,2,4-triazole that exhibits actoprotective action]. N u2012 08061 ; opubl. 25.02.13, Byul. N 4.

12. Samelyuk Yu.G., Kaplaushenko A.G., Pruglo E.S. *Sintez ta aktoprotektorna aktyvnist soley 2-(5-(4-metoksifenil-(3,4,5-trimetoksifenil))-1,2,4-triazol-3-iltio)-atsetatnih kislot* [Synthesis and actoprotective activity of salts of 2-(5-(4-metoxyphenil (3,4,5-trimetoxyphenyl))-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids]. *Zaporizkyy medychnyy zhurnal* 2014; 2 (83): 107-111.

Надійшла 1.12.2014

