

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА С ЭТАМИНАЛ-НАТРИЕМ И АНАЛЕПТИКАМИ

М.Г. Бакуменко,

*Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, 61002, Украина*

Изучение влияния 3-замещенных 1,2,4-триазола на нервную систему проведено по тестам взаимодействия с барбитуратами и аналептиками. Наиболее выраженный эффект в экспериментах с барбитуратами оказало соединение № 28 – 3-(4-пиридил)-5-п-бромфенацилтио-1,2,4-триазол. Это же вещество оказалось наиболее эффективным в опытах с аналептиками.

Введение в молекулу 1,2,4-триазола бромфенацильного, бромфенильного, фенильного радикалов приводит к потенцированию действия барбитуратов, а замена их на бутилацетатный заместитель способствует проявлению аналептических свойств в ряду изучаемых соединений.

В экспериментах с аналептиками замена бромфенацильного радикала на фенильный, фенацильный, нитрофенацильный, фенилфенацильный приводила к уменьшению противосудорожного эффекта.

ВВЕДЕНИЕ

Важной проблемой современной фармакологической науки является создание новых высокоэффективных лекарственных препаратов.

В последние десятилетия внимание ученых привлекают производные триазола. Среди них найдены активные вещества, обладающие самым различным спектром биологической активности. Доказана эффективность их как анксиолитических, антигистаминных, кардиотропных, бронхолитических, спазмолитических, антигипоксических, противогрибковых, антимикробных средств.

Так, среди производных 1,2,4-триазолил-5-тионов обнаружены соединения, имеющие противовирусное, противогрибковое, противомикробное, цитостатическое, противовоспалительное, нейролептическое, противосудорожное, жаропонижающее, гипогликемическое и другие виды действия.

Некоторые производные 1,2,4-триазолилтиоуксусной кислоты, N-оксиметильные производные 1,2,4-триазолил-5-тионов имеют противоопухолевую активность.

На основе производных триазола создан и в настоящее время с успехом применяется препарат «Тиотриазолин», обладающий кардио- и гепатопротекторным действием. Он обладает антиоксидантной, мембраностабилизирующей, противоишемической, иммуномодулирующей, противовоспалительной активностью.

Исследования показали, что замещенные 1,2,4-триазола обладают нейротропной активностью, а некоторые триазолхиназолины и триазолофталазины являются модуляторами бензодиазепиновых рецепторов.

Таким образом, поиск новых субстанций среди замещенных 1,2,4-триазола, влияющих на нервную систему, является оправданным и целесообразным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования было изучение влияния 50 замещенных 1,2,4-триазола на функциональное состояние центральной нервной системы лабораторных животных по тестам взаимодействия с барбитуратами и аналептиками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом наших исследований были 50 новых 3-замещенных 1,2,4-триазола, синтезированные на кафедре неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Кныша Е.Г.

Данные вещества представляют собой белые кристаллические порошки, без запаха, горького вкуса, растворимые в органических растворителях, а большинство их солей растворимы в воде.

Взаимодействие изучаемых производных 1,2,4-триазола с барбитуратами изучали на белых крысах линии Вистар массой 130-170 г по семь животных в каждой группе. Контрольным группам животных внутрибрюшинно вводили этаминал-натрий в дозе 30 мг/кг и продолжительность сна этой группы животных принимали за 100 %. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в эквивалентных дозах в виде водных растворов. Соединения, трудно растворимые в воде, вводили в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80. Спустя 30 минут крысам внутрибрюшинно вводили этаминал-натрий в дозе 30 мг/кг. О продолжительности медикаментозного сна судили по времени, в течение которого животные находились в боковом положении, т.е. с момента утраты рефлекса переворачивания.

Исследование взаимодействия изучаемых веществ со средствами, возбуждающими центральную нервную систему, проведены на белых крысах массой 120-170 г, по семь животных в каждой серии. Отобранные вещества вводили внутривенно за 20-30 минут до введения аналептиков. Клонико-тонические судороги воспроизводили подкожным введением коразола в дозе 80 мг/кг, камфоры – 1,2 г/кг и кордиамина – 300 мг/кг.

Полученные экспериментальные данные были обработаны с помощью метода вариационной статистики на программе Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения влияния 3-замещенных 1,2,4-триазола на нервную систему по тесту взаимодействия с барбитуратами представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Влияние 3-замещенных 1,2, 4-триазола на продолжительность этаминал-натриевого сна белых крыс линии Вистар

Номер соединения	Доза, мг/кг	Продолжительность наркотического сна, мин	В % к контролю
1	2	3	4
1	9,5	186,5 ± 9,8	210,9
2	10,9	164,7 ± 8,5	186,3
3	12,3	154,4 ± 7,1	174,6
4	11,3	140,5 ± 6,8	158,9
5	9,2	126,5 ± 7,6	143,0
6	7,0	170,8 ± 8,7	193,2
Контроль	–	88,4 ± 3,2	100,0
7	16,9	228,7 ± 13,1	249,1
8	13,9	212,5 ± 11,7	234,7
9	15,5	193,8 ± 10,9	211,0
10	17,9	169,7 ± 9,3	184,8
11	10,3	150,8 ± 8,4	166,0
12	17,0	90,8 ± 4,5	98,9
Контроль		91,8 ± 5,3	100,0
13	13,2	228,7 ± 13,1	251,8

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
14	14,6	82,5 ± 6,7	90,9
15	12,8	83,8 ± 5,9	92,2
16	12,6	169,7 ± 9,3	186,8
17	13,5	147,9 ± 7,6	182,8
Контроль	–	90,8 ± 4,1	100,0
18	13,2	165,9 ± 6,8	190,5
19	6,5	198,3 ± 7,2	227,6
20	14,5	140,4 ± 5,6	161,2
21	8,4	126,5 ± 4,2	145,2
22	13,5	135,8 ± 5,1	155,9
23	8,8	178,7 ± 5,9	205,2
24	8,7	183,2 ± 6,1	210,3
Контроль	–	87,1 ± 4,4	100,0
25	13,0	235,8 ± 7,3	254,9
26	9,4	217,3 ± 6,8	234,9
27	11,9	171,5 ± 5,7	180,9
28	11,7	248,6 ± 8,8	268,7
29	9,6	120,4 ± 4,1	130,2
30	12,7	101,8 ± 4,3	109,0
31	11,2	81,4 ± 4,4	88,0
Контроль	–	92,5 ± 5,1	100,0
32	12,0	74,6 ± 4,1	78,7
33	11,1	84,7 ± 5,6	89,3
34	10,3	77,9 ± 4,8	89,1
35	10,2	72,8 ± 4,5	76,7
36	12,7	84,6 ± 3,8	89,2
37	9,8	136,5 ± 4,6	144,0
38	11,9	82,4 ± 4,3	86,9
Контроль	–	94,8 ± 5,3	100,0
39	8,8	165,8 ± 8,1	190,1
40	8,4	171,5 ± 10,6	196,2
41	13,8	185,6 ± 12,1	212,8
42	10,8	151,8 ± 11,7	174,0
43	9,5	142,5 ± 10,5	166,2
44	10,3	148,0 ± 9,6	169,7
Контроль	–	87,2 ± 6,7	100,0
45	9,9	164,1 ± 10,9	177,4
46	12,3	186,7 ± 12,3	201,8
47	9,1	198,1 ± 13,5	214,2
48	10,1	192,5 ± 12,8	208,1
49	11,3	165,4 ± 10,2	178,8
50	12,6	209,8 ± 14,1	226,8
Аминазин	5,0	157,8 ± 9,7	170,5
Кофеин-бензоат натрия	10,0	49,8 ± 4,1	53,8
Контроль	–	92,5 ± 6,8	100,0

Анализ представленных данных показывает, что большинство замещенных 1,2,4-триазола (соединения № 1-38) проявили депримирующие свойства и увеличивали продолжительность этаминал-натриевого сна на 19-166,7 %.

Наиболее выраженный эффект оказывает 3-(4-пиридил)-5-п-бромфенацилтио-1,2,4-триазол (соединение № 28), который в дозе

11,7 мг/кг увеличивает продолжительность этаминал-натриевого сна на 136,7%. Замена бромфенацильного (соединение № 28) радикала на фенилфенацильный (соединения № 25, 26), фенацильный (соединение № 27) приводит к снижению депримирующей активности.

Среди диэтаноламмониевых солей (соединения № 1-4) наибольший депримирующий эффект (110,9%) был выявлен у соединения № 1, которое в молекуле 1,2,4-триазола содержит два фенильных и ацетатный заместитель.

Антагонизм по отношению к барбитуратам оказывали соединения № 14, 15, 31-36, 38, которые уменьшали продолжительность этаминал-натриевого сна на 7,8-23,3%. Следует отметить, что соединения № 15, 32 и 38 в 3-м положении молекулы 1,2,4-триазола содержат бутилацетатный заместитель, который, по-видимому, вызывает проявление аналептических свойств у данных веществ.

Замена бутилацетатного заместителя на пропилацетатный (соединение № 14) и этилацетатный (соединения № 31-35) приводит к увеличению пробуждающего действия данных соединений. Наиболее выраженный аналептический эффект вызывает соединение № 35, которое в дозе 10,2 мг/кг уменьшает продолжительность этаминал-натриевого сна на 23,3%.

В ряду производных 1,2,4-триазоло-(2,3-в)-тиазола (соединения № 39-45) все соединения пролонгируют снотворное действие этаминал-натрия на 66,2-112,8%. Введение в молекулу 1,2,4-триазоло-(2,3-в)-тиазола бромфенильного (соединения № 40, 45) и фенильного (соединения № 39, 41) заместителя приводят к удлинению снотворного действия этаминал-натрия на 77,4-112,9%.

Выраженный синергизм к депримирующему действию этаминал-натрия оказывают все изученные производные 1,2,4-триазоло-(3,4-в) тиазола, которые увеличивают продолжительность медикаментозного сна на 78,8-114,2%.

Таким образом, введение в молекулу 1,2,4-триазола бромфенацильного, бромфенильного, фенильного радикалов приводит к потенцированию действия барбитуратов, а замена их на бутилацетатный заместитель способствует проявлению аналептических свойств в исследуемых соединениях.

Для изучения некоторых сторон депримирующей активности производных 1,2,4-триазола также были проведены исследования по взаимодействию их со средствами, возбуждающими центральную нервную систему. Результаты экспериментальных данных представлены в табл. 2.

Анализ данных, полученных в ходе эксперимента, показывает, что среди исследованных производных 1,2,4-триазола присутствуют вещества, обладающие противосудорожной активностью.

Так, соединение № 28, содержащее в 3-м положении бромфенацильный заместитель, защищало животных от судорог при взаимодействии со всеми судорожными ядами. После внутрибрюшинного введения соединения № 28 наблюдали достоверное увеличение латентного периода судорожных проявлений. Клонико-тонические судороги при этом у животных не наблюдались, а у некоторых отмечались лишь отдельные судорожные подергивания скелетной мускулатуры.

Замена бромфенацильного радикала (соединение № 28) на фенильный (соединение № 1), фенацильный (соединение № 8), нитрофенацильный (соединение № 13), фенилфенацильный (соединения № 25, 26) приводит к уменьшению противосудорожного эффекта.

После введения соединений № 32 и № 35 наблюдали уменьшение латентного периода наступления судороги, потенцирование действия

коразола, кордиамина и камфоры. В 80-100% случаев у животных отмечались клонико-тонические судороги с летальным исходом.

Таблица 2 – Взаимодействие некоторых производных 1,2,4-триазола с коразолом, кордиамином и камфорой

Номер соединения	Доза, мг/кг	Тяжесть судорог		
		коразол	камфора	кордиамин
1	10,9	+	--	--
7	16,9	+	+	+
8	13,9	+	--	+
13	13,2	+	+	+
24	8,7	--	--	+
25	13,0	+	+	+
26	9,4	+	--	+
28	11,7	+	++	++
31	11,2	--	--	--
32	12,0	--	--	--
35	10,2	--	--	--
47	9,1	-	-	+
50	12,6	+	+	-
Дифенин	10,0	+++	++++	++++
Фенобарбитал	10,0	+++	++++	+++

Условные обозначения: + слабый защитный эффект; ++ противосудорожное действие; +++ выраженное противосудорожное действие; ++++ полная защита от судорог; - отсутствие противосудорожного действия; -- выраженные клонико-тонические судороги с падением животных на бок и четкой фазой тонической экстензии

Таким образом, при исследовании взаимодействия 3-замещенных 1,2,4-триазола с аналептиками было установлено, что противосудорожное действие оказывает 3-(4-пиридил)-5-п-бромфенацилтио-1,2,4-триазол (соединение № 28), который увеличивает латентный период судорожных реакций и защищает от гибели животных.

ВЫВОДЫ

1 Наиболее выраженный эффект в экспериментах с барбитуратами оказало соединение № 28 – 3-(4-пиридил)-5-п-бромфенацилтио-1,2,4-триазол. Это же вещество оказалось наиболее эффективным в опытах с аналептиками.

2 Введение в молекулу 1,2,4-триазола бромфенацильного, бромфенильного, фенильного радикалов приводит к потенцированию действия барбитуратов, а замена их на бутилацетатный заместитель способствует проявлению аналептических свойств в ряду изучаемых соединений.

3 В экспериментах с аналептиками замена бромфенацильного радикала на фенильный, фенацильный, нитрофенацильный, фенилфенацильный приводила к уменьшению противосудорожного эффекта.

4 Дальнейший поиск веществ – производных 1,2,4-триазола, влияющих на функциональное состояние нервной системы, является перспективным в контексте отбора наиболее активных для дальнейшего доклинического изучения.

SUMMARY

The study of influence 3-replaced 1,2,4-triazol on nervous system is carried out under the tests of interaction with barbiturats and analeptics. The most expressed effect in experiments

with barbiturats has rendered compound № 28 - 3-(4-pyridyl)-5-n-bromphenacylthio-1,2,4-triazol. The same compound has appeared most effective in experiences with analeptics.

The introduction in a molecula 1,2,4-triazol bromphenacyl, bromphenyl, phenyl radicals results in a potentiation of action barbiturats and the changing them on buthylacetat radical the assistant promotes exhibiting analeptic properties in series of investigated compounds.

In experiments with analeptics the changing bromphenacyl on phenyl, phenacyl, nitrophenacyl, phenylphenacyl resulted in decrease anticonvulsant effect.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.
2. Георгиевский Г.В. Биологическая активность производных 1,2,4- триазола // Фармаком. – 2006. – N 3. – С. 27-31.
3. Компендиум 2003 – лекарственные препараты /Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: МОРИОН, 2003. – 1388 с.
4. Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів: Автореф. дис... канд. фармац. наук. – К., 2006. – 22 с.
5. Панасенко О.І. Вивчення впливу похідних 4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолів та галогенідів 1-R-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію на дію барбітуратів // Фармацевтичний журнал. –2004. – № 1. – С. 11-16.
6. Панасенко О.І. Вивчення впливу на дію барбітуратів S-похідних 1,2,4-триазол-3-тіону та похідних тiazоло(3,2-В)-1,2,4-триазолу // Медична хімія. – Т.6, N 1. – 2004. – С. 23-26.
7. Чепель П.В. Синтез, перетворення та біологічна активність в ряду похідних 1,2,4-триазолу : Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – К., 2003. – 19 с.
8. Antimicrobial activity of 3,4-disubstituted-1,2,4-triazole derivatives / J. Kutkowska, B. Modzelewska-Banachiewicz, G. Ziolkowska et al. // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. – 2005. – Vol. 62, № 4. – P. 303-306.
9. Puckowska A., Bartulewicz D., Midura-Nowaczek K. Aromatic benzotriazole amides – synthesis and biological evaluation // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. – 2005. – Vol. 62, № 1. – P. 59-64.
10. Vovk M.V., Lebed P.S., Yepishev V.I., Pirozhenko V.V. Cyclocondensation of 1,2,4-triazolo[4,3-a]-azepin-3-ylacetic acid derivatives with 1-chloroalkylheterocumulenes // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2004. – Т.2, N 2. – P. 20-25.

М.Г. Бакуменко, канд. мед. наук, доцент кафедри фармакотерапії Національного фармацевтичного університета, г. Харків

Поступила в редакцію 18 юня 2007 г.