



Дослідження діуретичної активності похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів

О. А. Сугак, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. А. Сафонов

Запорізький державний медичний університет, Україна

Клінічний і терапевтичний ефект сечогінних препаратів не обов'язково пов'язаний тільки зі збільшенням діурезу. Так, наприклад, діуретики також призначають як засіб дегідратаційної термінової терапії під час набряку легень, головного мозку, в комплексній терапії хворих на артеріальну гіпертензію, при глаукомі, епілепсії, а також для індукції примусового діурезу при отруєнні. Тому пошук нових діуретичних засобів серед гетероциклічних систем може вирішити проблему лікування комплексу захворювань різного генезу.

Мета роботи – дослідження діуретичної активності похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів.

Матеріали та методи. Для встановлення впливу сполук, що синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ, на екскреторну функцію нирок використовували метод Є. Б. Берхіна.

Результати. Дослідили діуретичну активність похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу. Встановили закономірності «структура – активність». Заміна фенільного радикалу в молекулі 4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу на етильний або метильний призводить до незначного підвищення діуретичного ефекту. Введення в молекулу 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу алкілового радикалу зумовлює підвищення діуретичного ефекту. Введення 2-хлор-6-фторбензильного, 4-гідроксибензильного та 3,5-диметоксибензильного радикалу в молекулу N'-R₁-іден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду також призводить до підвищення діуретичної активності. Заміна 3,4-дифторбензильного радикалу на 4-фторбензильний, 2-бромбензильний, 2-гідроксибензильний в молекулі N'-R₁-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду спричиняє зниження діуретичної дії.

Висновки. Дослідили діуретичну активність похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів методом Є. Б. Берхіна. Похідні 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів проявляють як діуретичний, так і антидіуретичний ефект. Встановили взаємозв'язок «структура – дія». Найбільш активною сполукою є 3-(гептилтіо)-4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол.

Исследование диуретической активности производных 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазола

О. А. Сугак, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш, А. А. Сафонов

Клинический и терапевтический эффект мочегонных препаратов не обязательно связан только с увеличением диуреза. Так, например, диуретики также назначают как средство дегидратационной срочной терапии при отеке легких, головного мозга, в комплексной терапии больных артериальной гипертензией, при глаукоме, эпилепсии, а также для индукции принудительного диуреза при отравлении. Поэтому поиск новых диуретиков среди гетероциклических систем может решить проблему лечения комплекса заболеваний различного генеза.

Цель работы – исследование диуретической активности производных 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазола.

Материалы и методы. Для установления влияния соединений, синтезированных на кафедре токсикологической и неорганической химии ЗГМУ, на экскреторную функцию почек использовали метод Е. Б. Берхина.

Результаты. Исследована диуретическая активность производных 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола. Установлены закономерности «структура – активность». Замена фенильного радикала в молекуле 4-фенил-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола на этильный или метильный приводит к незначительному повышению диуретического эффекта. Введение в молекулу 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола алкильного радикала приводит к повышению диуретического эффекта. Введение 2-хлор-6-фторбензильного, 4-гидроксибензильного и 3,5-диметоксибензильного радикала в молекулу N'-R₁-іден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду також призводить до підвищення діуретичної активності. Заміна 3,4-дифторбензильного радикала на 4-фторбензильний, 2-бромбензильний, 2-гідроксибензильний в молекулі N'-R₁-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду призводить до зниженню діуретичного діявства.

Выводы. Исследована диуретическая активность производных 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол методом Е. Б. Берхина. Производные 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазола проявляют как диуретический, так и антидиуретический

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123686>

УДК: 615.31:547.792:615.254.1.015
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123686

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 51–56

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, метод Є. Б. Берхіна, діуретична активність, «структура – активність».

E-mail: mega_olj@ukr.net

Надійшла до редакції: 20.12.2017 // Після доопрацювання: 09.01.2018 // Прийнято до друку: 12.01.2018

ефект. Установлена взаємозв'язок «структура – дія». Найбільш активним сполученням є 3-(гептилтіо)-4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол.

Ключевые слова: 1,2,4-тріазол, метод Е.Б. Берхіна, діуретическа активність, «структура – активність»

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 51–56

Investigation of diuretic activity of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazoles' derivatives

O. A. Suhak, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh, A. A. Safonov

It should be noted, that the clinical and therapeutic effect of diuretic drugs is not necessarily associated with an increase diuresis. So, for example, diuretics are also prescribed as a means of dehydration emergency therapy for pulmonary edema, brain, in the integrated therapy of patients with arterial hypertension, with glaucoma, epilepsy, as well as for induction of forced diuresis in poisoning. Therefore, the search for new diuretic agents among heterocyclic systems can solve the problem of treating a complex of diseases of different genesis.

The aim of this work was to study the diuretic activity of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole derivatives.

Materials and methods. The method of E. B. Berchin was used to establish the influence of synthesized compounds on the excretory function of the kidneys. All compounds for this research have been synthesized at the Toxicological and Inorganic Chemistry Department of ZSMU.

Results and discussion. Diuretic activity of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives was investigated. Some regularities between "structure – activity" were established: the replacement of the phenyl radical in the 4-phenyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol molecule with ethyl or methyl leads to a slight increase in diuretic effect. The introduction of alkyl radical to 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol molecule results in diuretic effect increase. The introduction of 2-chloro-6-fluorobenzyl, 4-hydroxybenzyl and 3,5-dimethoxybenzyl radical to N'-R₁-iden-2-((4-methyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazide molecule also results in diuretic activity increase. Replacement of 3,4-difluorobenzyl radical with 4-fluorobenzyl, 2-bromobenzyl, 2-hydroxybenzyl to N'-R₁-iden-2-((4-phenyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazide molecule results in diuretic activity decrease.

Conclusions. The diuretic activity of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazoles derivatives was established by the method of Ye. B. Berchin. The derivatives of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazoles exhibit both diuretic and antidiuretic effects. Some relationship between "structure – activity" was established. The most active compound was 3-(heptylthio)-4-methyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole.

Key words: 1,2,4-triazole, Ye. B. Berkhin method, diuretic effect, relationship "structure – activity".

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 51–56

Діуретики як фармакологічний клас лікарських засобів можна характеризувати як такі (різні хімічні структури), що зазвичай сприяють діурезу (збільшення об'єму сечі, яка виділяється нирками), зменшуючи фактичну кількість рідини у тканинах і серозних порожнинах організму (але клінічний і терапевтичний ефект діуретиків не обов'язково пов'язаний тільки зі збільшенням діурезу). Сечогінні препарати також призначають як засіб дегідратаційної термінової терапії при набряку легень, головного мозку, в комплексній терапії хворих на артеріальну гіпертензію, при глаукомі, епілепсії, а також для індукції примусового діурезу при отруєнні або інтоксикації.

За останній час вчені різних країн приділяли багато уваги класу гетероциклічних сполук похідних 1,2,4-тріазолу. Тому актуальність цієї гетероциклічної системи зумовлена багатьма факторами: високою реакційною здатністю, низькою токсичністю та широким спектром біологічної активності [1,3]. Велика кількість публікацій щодо розроблення методів синтезу, перетворень, фізико-хімічних, біологічних і фармакологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу надихає науковців із різних країн надалі шукати перспективні молекули цього ряду [4–9].

Мета роботи

Дослідження діуретичної активності похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазолів.

Матеріали і методи дослідження

Сполуки синтезували на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) [10–12].

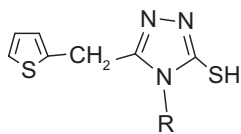
Для встановлення впливу сполук на екскреторну функцію нирок використовували метод Є. Б. Берхіна [2]. У кожній серії використали 7 щурів, яких утримували на постійній дієті з вільним доступом до води. До експерименту щурів утримували протягом 2 годин без їжі та води. Потім тваринам через внутрішньошлунковий зонд вводили речовини у вигляді водної суспензії, стабілізованої твін-80, у дозі 1/10 LD₅₀, а через 30 хвилин – питну воду з навантаженням 5 мл на 100 г маси тіла. Сечу збирали через 2 і 4 години.

Результати та їх обговорення

Статистичний аналіз результатів виконали за допомогою параметричної статистики (t-критерію Стьюдента). Як порівняльні препарати використовували Гіпотіазид Sanofi-Aventis Ukraine®, Фуросемід Дарниця®.

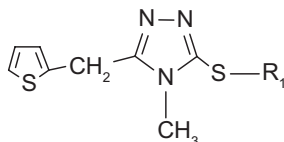
Дослідили діуретичну активність похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (табл. 1,2).

Таблиця 1. Структура похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів



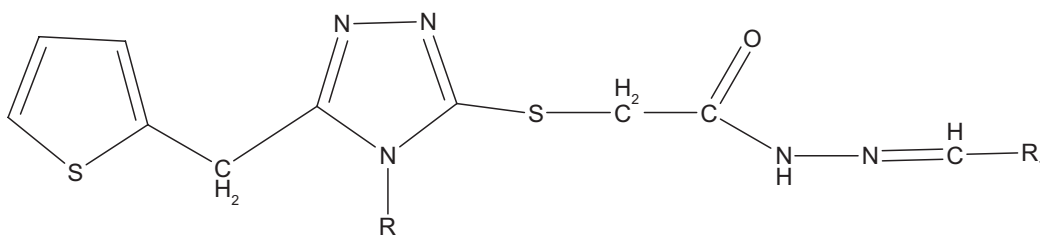
№ сполуки	R	№ сполуки	R	№ сполуки	R
1	CH ₃	2	C ₂ H ₅	3	C ₆ H ₅

Продовження табл. 1



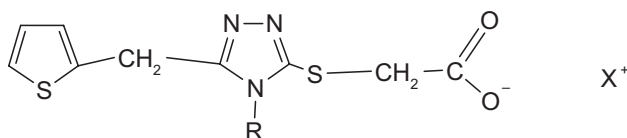
№ сполуки	R ₁	№ сполуки	R ₁	№ сполуки	R ₁
4	H-C ₄ H ₉	6	H-C ₆ H ₁₃	8	H-C ₈ H ₁₇
5	H-C ₅ H ₁₁	7	H-C ₇ H ₁₅	-	-

Продовження табл. 1



№ сполуки	R	R ₁	№ сполуки	R	R ₁	№ сполуки	R	R ₁
9	CH ₃	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	15	C ₂ H ₅	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	21	C ₆ H ₅	5-NO ₂ -2-C ₄ H ₂ O
10	CH ₃	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	16	C ₂ H ₅	2-NO ₂ C ₆ H ₄	22	C ₆ H ₅	3,4-F ₂ C ₆ H ₃
11	CH ₃	4-OHC ₆ H ₄	17	C ₂ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	23	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄
12	CH ₃	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	18	C ₂ H ₅	4-OHC ₆ H ₄	24	C ₆ H ₅	2-BrC ₆ H ₄
13	CH ₃	3,5-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	19	C ₂ H ₅	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	25	C ₆ H ₅	2-OHC ₆ H ₄
14	CH ₃	4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	20	C ₂ H ₅	4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄			

Продовження табл. 1



№ сполуки	R	X	№ сполуки	R	X	№ сполуки	R	X
26	CH ₃	K ⁺	30	C ₂ H ₅	K ⁺	34	C ₆ H ₅	K ⁺
27	CH ₃	Na ⁺	31	C ₂ H ₅	Na ⁺	35	C ₆ H ₅	Na ⁺
28	CH ₃	метиламоній	32	C ₂ H ₅	метиламоній	36	C ₆ H ₅	метиламоній
29	CH ₃	моноетаноламоній	33	C ₂ H ₅	моноетаноламоній	37	C ₆ H ₅	моноетаноламоній

Таблиця 2. Діуретична активність похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазолів

№ сполуки	120 хв, М ± m, мл	Δ % до контролю	240 хв, М ± m, мл	Δ % до контролю
Контроль	1,410 ± 0,120	–	1,940 ± 0,117	–
Фуросемід	4,000 ± 0,383*	182,83	6,170 ± 0,089	217,65
Гіпотіазид	2,560 ± 0,284*	80,81	3,730 ± 0,310*	91,91
Контроль	1,760 ± 0,267	–	3,270 ± 0,426	–
1	2,030 ± 0,203	15,45	4,860 ± 0,533	48,47
Контроль	1,610 ± 0,170	–	2,730 ± 0,238	–
2	1,790 ± 0,415	10,62	3,770 ± 0,378	38,22
3	1,990 ± 0,150	23,01	3,460 ± 0,157*	26,70
Контроль	1,760 ± 0,267	–	3,270 ± 0,426	–
4	1,710 ± 0,260	-2,44	3,470 ± 0,254	6,11
Контроль	1,610 ± 0,170	–	2,730 ± 0,238	–
5	2,800 ± 0,090*	73,23	5,570 ± 0,226	104,19
6	2,270 ± 0,240	40,71	4,660 ± 0,390*	70,68
7	4,250 ± 0,108	163,40	7,570 ± 0,131	177,41
8	2,830 ± 0,234*	75,22	4,710 ± 0,246*	72,77
Контроль	1,410 ± 0,120	–	1,940 ± 0,117	–
9	1,890 ± 0,232	33,97	3,430 ± 0,203*	76,47
10	1,960 ± 0,251	38,38	3,030 ± 0,253*	55,88
11	1,710 ± 0,287	21,21	3,460 ± 0,234*	77,94
12	2,110 ± 0,122	49,49	3,200 ± 0,201*	64,71
13	2,140 ± 0,195*	51,52	4,140 ± 0,244	113,24
14	1,470 ± 0,180	4,04	2,700 ± 0,279*	38,97
Контроль	1,700 ± 0,217	–	2,570 ± 0,191	–
15	3,360 ± 0,414*	97,32	6,360 ± 0,347	147,22
16	2,970 ± 0,269*	74,65	5,900 ± 0,536*	129,44
17	2,700 ± 0,233*	58,69	4,940 ± 0,339*	92,22
18	2,760 ± 0,314*	62,05	4,560 ± 0,387*	77,22
19	2,870 ± 0,316*	68,77	4,090 ± 0,315*	58,89
20	1,530 ± 0,278	-10,16	2,700 ± 0,305	5,00
21	2,070 ± 0,233	21,75	3,560 ± 0,362*	38,33
Контроль	1,490 ± 0,196	–	2,410 ± 0,099	–
22	1,910 ± 0,192	28,85	6,010 ± 0,368	149,21
23	1,610 ± 0,152	8,65	3,030 ± 0,261	25,49
24	1,600 ± 0,177	7,69	3,000 ± 0,188*	24,31
25	1,610 ± 0,220	8,65	3,470 ± 0,500	43,84
26	1,990 ± 0,187	33,65	3,300 ± 0,214*	36,74
27	1,890 ± 0,112	26,92	3,290 ± 0,259*	36,15
Контроль	1,390 ± 0,110	–	2,990 ± 0,371	–
28	2,010 ± 0,215*	45,36	4,340 ± 0,252*	45,19
29	1,570 ± 0,179	13,40	3,270 ± 0,436	9,37
30	2,100 ± 0,282	51,55	4,710 ± 0,482*	57,61

Продовження табл. 2.

№ сполуки	120 хв, М ± m, мл	Δ % до контролю	240 хв, М ± m, мл	Δ % до контролю
31	2,010 ± 0,229	45,36	4,300 ± 0,546	43,76
32	1,570 ± 0,111	13,40	3,830 ± 0,514	28,00
33	1,640 ± 0,203	18,35	4,240 ± 0,289*	41,85
Контроль	1,760 ± 0,267	–	3,270 ± 0,426	–
34	1,890 ± 0,096	7,32	3,910 ± 0,361	19,65
35	1,770 ± 0,266	27,84	4,740 ± 0,441*	44,98
36	1,730 ± 0,177	-1,63	3,590 ± 0,292	9,61
37	2,130 ± 0,245	21,14	4,330 ± 0,219	32,31

*: $p < 0,05$ щодо контролю.

Щодо діуретичної дії 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів слід відзначити, що в цьому ряду сполук найменшу діуретичну активність за закінченням 240 хв проявляє сполука 3 (4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол), заміна фенільного радикала на етильний або метильний призводить до незначного підвищення діуретичного ефекту.

Досліджуючи діуретичну активність 4-R-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів, виявили: введення в молекулу 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу алкілового радикала призводить до підвищення діуретичного ефекту. Так, сполуки 5, 7 перевищують препарат порівняння Гіпотіазид. Сполука 4 (4-метил-3-(бутилтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол) не проявляє діуретичну активність.

Для N'-R₁-іден-2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів встановлено, що введення 2-хлор-6-фторбензилового, 4-гідроксибензилового та 3,5-диметоксибензилового радикала в молекулу N'-R₁-іден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду призводить до підвищення діуретичної активності. N'-3,5-диметоксибензиліден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразид перевищує препарат порівняння Гіпотіазид.

Заміна метилового радикала в молекулі N'-R₁-іден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду на етиловий зумовлює підвищення діуретичного ефекту.

Введення в молекулу N'-R₁-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду 3,4-дифторбензилового радикала призводить до підвищення діуретичного ефекту.

Заміна 3,4-дифторбензилового радикала на 4-фторбензиловий, 2-бромбензиловий, 2-гідроксибензиловий у молекулі N'-R₁-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду спричиняє зниження діуретичної дії.

Щодо діуретичної активності солей 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

варто відзначити, що калієва, натрієва та метиламонієва солі 2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти проявляє помірну діуретичну дію, заміна катіону на моноетаноламоній призводить до зниження ефекту.

Заміна метильного радикала в молекулах солей 2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти на етильний призводить до незначного підвищення діуретичного ефекту. Введення фенільного радикала замість метильного призводить до зниження активності.

Висновки

1. За методом Є.Б. Берхіна дослідили діуретичну активність похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів.
2. Похідні 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів проявляють як діуретичний, так і антидіуретичний ефект.
3. Встановили закономірності «структура – дія».
4. Найбільш активною сполукою виявився 3-(гептилтіо)-4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Сугак О. А., здобувач, інспектор II фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Сугак О. А., соискатель, инспектор II фармацевтического факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф управління і економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорозький державний медичний університет, Україна.

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. токсикологічної і неорганічної хімії, Запорозький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Suhak O. A., Researcher, Inspector of II Faculty of Pharmacy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko O. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Knysh Ye. G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

Список літератури

- [1] Актопротекторна активність солей 2-((4-аміно-5-R1-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтових кислот / І.І. Аксьонова, Є.С. Пругло, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Одеський медичний журнал. – 2015. – №3. – С. 16–19.
- [2] Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Химико-фармацевтический журнал. – 1977. – Т. 11. – №5. – С. 3–11.
- [3] Вивчення діуретичної активності іліденохідних галогенідів 3,5-R-4H-аміно-r-1,2,4-триазолу / Т.С. Британова, Є.С. Пругло, А.С. Гоцула та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №1(11). – С. 18–20.
- [4] Сафонов А.А. Дослідження анальгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів / А.А. Сафонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №4. – С. 23–25.
- [5] Парченко В.В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / В.В. Парченко. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
- [6] Противомлювальна дія алкілпохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів / Д.М. Данільченко, В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №2. – С. 92–97.
- [7] Протизапальна активність солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іліо)ацетатної кислоти / А.С. Гоцула, Є.С. Пругло, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №3. – С. 60–62.
- [8] Парченко В.В. Протисудомна активність s-похідних 5-(фуран-2-іл)-4R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів / В.В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2015. – №6. – С. 56–60.
- [9] Пругло Є.С. Жарознижувальна дія нових гідразидів 2-(5-(адмантан-1-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-іліо)ацетатів / Є.С. Пругло, В.М. Одинцова, А.А. Сафонов // Фармацевтичний часопис. – 2013. – №3. – С. 45–49.
- [10] Сулак О.А. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів / О.А. Сулак, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №2. – С. 21–24.
- [11] Сулак О.А. Синтез, фізико-хімічні властивості похідних 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів / О.А. Сулак, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – №1. – С. 20–25.
- [12] Сулак О.А. Синтез, фізико-хімічні властивості 2-(4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іліо)ацетатних кислот та їх солей / О.А. Сулак, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Фармацевтичний журнал. – 2017. – №2. – С. 48–54.

References

- [1] Aksyonova, I. I., Pruglo, Ye. S., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H. (2015). Aktoprotekorna aktyvnist soi 2-((4-amino-5-R1-4H-1,2,4-triazol-3-il) tio)otstovoykh kyslot [Actoprotective activity of the salts of 2-((4-amino-5-r1-4h-1,2,4-triazol3-yl)thio)acetic acids]. *Odeskiy medychniy zhurnal*, 3, 16–19. [in Ukrainian].
- [2] Berkhin, Ye. B. (1977). Metody izucheniya dejstviya novykh khimicheskikh soedinenij na funkciyu pochek [Methods for studying the effect of new chemical compounds on the function of the kidneys]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 11(5), 3–11. [in Russian].
- [3] Britanova, T. S., Pruglo, Ye. S., Hotsulya, A. S., Panasenko, A. I., & Knysh, Ye. G. (2013). Vyvchennia diuretychnoi aktyvnosti ilidenpokhidnykh halohenidiv 3,5-R-4H-amino-r-1,2,4-tryazolu [Study of the diuretic activity ylidenderivatives halogenides of 3,5-R-4-amino-1,2,4-triazole]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(11), 18–20. [in Ukrainian].
- [4] Safonov, A. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015). Doslidzhenia analgetychnoi aktyvnosti 4-((R-iden)amino)-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-tryazol-3-tioliv [Research of analgesic activity 4-((r-idene) amino)-5-(thiophen-2-ilmethyl)-4h-1,2,4-triazole-3-thiols]. *Ukrainskiy biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 4, 23–25. [in Ukrainian].
- [5] Parchenko, V. V. (2014). *SynteZ, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli v radii 5-furyljamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis. dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia [in Ukrainian].
- [6] Danilchenko, D. M., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G. (2016). Protyvtomliuvalna diia alkilpokhidnykh 5-(furan-2-il, 2-metyl-furan-3-il)-4-amino-1,2,4-tryazol-3-tioniv [Antifatigue action of the 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione alkyl derivatives]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 92–97. [in Ukrainian].
- [7] Gotsulya, A. S., Pruglo, Ye. S., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2014). Protyzapalna aktyvnist soi 2-(5-((teofilin-7'-il)metyl)-4-R-4N-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnoi kysloty [Anti-inflammatory activity of 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 60–62. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.3.33849>.
- [8] Parchenko, V. V. (2015). Protysudomna aktyvnist s-pokhidnykh 5-(furan-2-il)-4R₁-1,2,4-tryazol-3-tioniv [Anticonvulsant activity of 5-(furan-2-yl)-4R₁-1,2,4-triazole-3-thione s-derivatives]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 45–49. [in Ukrainian].
- [9] Puhlo, Ye. S., Odyntsova, V. M., & Safonov, A. A. (2013). Zhroznyzhvalna diia novykh hidrazydiv 2-(5-(adamantan-1-il)-4-R-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetativ [Antipyretic effect of new hydrazide 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-r-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 3, 45–49. [in Ukrainian].
- [10] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015). SynteZ ta fizyko-khimichni vlastyvoli 3-(alkiltio)-4-R-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazoliv [Synthesis and physical-chemical properties of 3-(alkylthio)-4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 21–24. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45130>.
- [11] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2017). SynteZ, fizyko-khimichni vlastyvoli pokhidnykh 2-((4-R-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)atsetohidrazydiv [Synthesis, physical-chemical properties of 2-((4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 20–25. [in Ukrainian]. doi: [10.14739/2409-2932.2017.1.93432](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.1.93432).
- [12] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2017). SynteZ, fizyko-khimichni vlastyvoli 2-(4-R-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot ta yikh soi [Synthesis, physico-chemical and chemical properties of 2-(4-r-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4h-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate acids and their salts]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 48–54. [in Ukrainian].