



УДК: 547.792 : 615.015.11] – 026.86  
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.2.103757

Т. В. Кравченко, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

## Гостра токсичність і залежність «структура – дія» 4-(R-бензиліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Запорізький державний медичний університет, Україна

Досягнення сучасної фармацевтичної хімії дають можливість розробляти широкий діапазон нових потенційних лікарських засобів. Однак надалі їхній успіх у клінічній практиці безпосередньо залежить від їхньої безпеки. Отже, наявність доказів безпеки й ефективності лікарських засобів є невіддільною частиною всіх досліджень.

**Мета роботи** – вивчення гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу, що синтезовані вперше, та поведінкової реакції на дію токсичних доз і залежність «структура – дія».

**Матеріали та методи.** Для встановлення середньолетальної дози ( $LD_{50}$ ) досліджувану речовину вводили внутрішньоочеревинно у вигляді водної суспензії, що стабілізована твіном-80, одноразово 4 групам лабораторних тварин (білі нелінійні щури), по 2 тварини в кожній. Уводили кілька доз, включаючи дозу, що не викликає загибелі жодної тварини, та дозу, що викликає загибель усіх тварин у групі. Після введення сполук тваринам, які залишились живими, вели спостереження протягом двох тижнів.

**Результати.** Найменш токсичною сполукою серед досліджуваних 4-(R-бензиліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів була сполука 1 із показником 840 мг/кг, котра містить за  $N_4$  атомом нітрогену 4-метоксибензиліденовий радикал, а найтоксичнішою виявилась сполука 5, що має 4-бромбензиліденовий замісник за цим же положенням ( $LD_{50}$  – 284 мг/кг), тобто заміна атома бромю призводить до різкого зниження токсичних властивостей. Отже, введення атома галогену до фенольного ядра бензиліденового замісника призводить до зростання токсичних властивостей сполук, що синтезували.

Цікава закономірність спостерігається у сполук 2–4, що містять у своєму складі дві метоксигрупи, а їхня  $LD_{50}$  майже не змінюється та перебуває в межах від 764 до 790 мг/кг.

**Висновки.** За результатами дослідження встановлено, що 4-(R-бензиліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони належать до IV класу токсичності та можуть надалі піддаватись біологічним дослідженням.

**Ключові слова:** гостра токсичність, доклінічні дослідження, 1,2,4-тріазол, біологічна активність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 152–155

### Острая токсичность и зависимость «структура – действие» 4-(R-бензилиденамино)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тионов

Т. В. Кравченко, Е. С. Пругло, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Достижения современной фармацевтической химии позволяют разрабатывать широкий диапазон новых потенциальных лекарственных средств. Однако их дальнейший успех в клинической практике напрямую зависит от их безопасности. Поэтому наличие доказательств безопасности и эффективности лекарственных средств является неотъемлемой частью всех исследований.

**Цель работы** – изучение острой токсичности впервые синтезированных производных 1,2,4-триазола, изучение поведенческой реакции на действие токсических доз и зависимость «структура – действие».

**Материалы и методы.** Для установления среднелетальной дозы ( $LD_{50}$ ) исследуемое вещество вводили внутривентально в виде водной суспензии, стабилизированной твином-80, однократно 4 группам лабораторных животных (белые нелинейные крысы), по 2 животных в каждой. Вводили несколько доз, включая дозу, которая не вызывает гибели ни одного животного, и дозу, вызывающую гибель всех животных в группе. После введения соединений животным, которые остались в живых, вели наблюдение в течение двух недель.

**Результаты.** Наименее токсичным соединением среди исследуемых 4-(R-бензилиденамино)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тионов было соединение 1 с показателем 840 мг/кг, содержащее по  $N_4$  атома азота 4-метоксибензилиденовый радикал, а самым токсичным оказалось соединение 5, имеющее 4-бромбензилиденовый заместитель по этому же положению ( $LD_{50}$  – 284 мг/кг), то есть замена атома брома приводит к резкому снижению токсических свойств. Таким образом, введение атома галогена в фенольное ядро бензилиденового заместителя приводит к росту токсичных свойств синтезированных соединений.

Интересная закономерность наблюдается у соединений 2–4, содержащих в своём составе две метоксигруппы, а их  $LD_{50}$  почти не меняется и находится в пределах от 764 до 790 мг/кг.

**Выводы.** По результатам исследования было установлено, что 4 (R-бензилиденамино)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тионы относятся к IV классу токсичности. И могут подвергаться дальнейшим биологическим исследованиям.

**Ключевые слова:** острая токсичность, доклинические исследования, 1,2,4-триазол, биологическая активность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 152–155

### Acute toxicity and “structure – action” dependence of 4-(R-benzylidenaмино)-5-methyl-4H-1,2,4-triazoles 3-tion

T. V. Kravchenko, Ye. S. Pruglo, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysch

The achievements of modern pharmaceutical chemistry allow to develop a wide range of potential new drugs. However, their success in clinical practice depends on their safety. Therefore, the presence of evidence of their safety and efficacy is an integral part of any research.

The **aim** of our study was to investigate acute toxicity of synthesized 1,2,4-triazoles derivatives, studying behavioral reactions to toxic doses and dependence “structure – action”.

**Methods.** To install middle lethal dose ( $LD_{50}$ ) the substance was administered intraperitoneally as an aqueous suspension stabilized by Tween-80. The substance was administrated once to four groups of laboratory animals (white nonlinear rats), 2 animals in each group. Multiple doses were administered, including the dose which does not cause the death of any animal and the dose which causes the death of all animals in the group. After administration of the compounds we conducted surveillance for two weeks to all animals who stayed alive.

**Results.** The least toxic compound among the studied 4-(R-benzylidenamino)-5-methyl-4H-1,2,4-triazoles-3-thiones was compound 1 with an index of 840 mg/kg, which contains 4-methoxybenzylidene substituent on  $N_4$ -nitrogen atom and the most toxic was compound 5, which has 4-brombenzylidene substituent at the same position ( $LD_{50}$  – 284 mg/kg). So we see that replacing bromine atom leads to the reduction of toxic properties. So we can assume that the introduction of a halogen atom to benzylidene phenolic core substituent increases the toxic properties of the synthesized compounds.

An interesting pattern is observed for compounds 2–4, which contain two methoxy substituents, and their  $LD_{50}$  almost did not changed and range from 764 to 790 mg/kg.

**Conclusions.** The study has found that 4-(R-benzylidenamino)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiones belonging to IV Class of toxicity. In addition, these compounds can be subjected to further biological study.

**Key words:** toxicity tests, preclinical drug evaluation, 1,2,4-triazole, biological activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (2), 152–155**

Останніми роками вітчизняні та закордонні дослідники приділяють велику увагу створенню біологічно активних сполук, що можуть стати основою нових оригінальних лікарських засобів [1–4]. У ряду похідних 1,2,4-тріазолу знайдені лікарські сполуки, котрі успішно застосовуються в медицині та фармації. Цю групу речовин вирізняє виражена біологічна активність і невисокий показник гострої токсичності. Тому пошук нових біологічно активних речовин цієї гетероциклічної системи є актуальним. Головним етапом створення лікарських препаратів є цілеспрямований синтез сполук із низькою токсичністю та вираженими біологічними властивостями. Варто відзначити, що похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-аміно-1,2,4-тріазолу – малотоксичні речовини.

### Мета роботи

Вивчення гострої токсичності вперше синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу та поведінкової реакції на дію токсичних доз і залежність «структура – дія».

### Матеріали і методи дослідження

Для встановлення середньолетальної дози ( $LD_{50}$ ) досліджувану речовину вводили внутрішньоочередовно у вигляді водної суспензії, що стабілізована твіном-80, одноразово 4 групам лабораторних тварин (білі нелінійні щури), по 2 тварини у кожній [5]. Уводили кілька доз, включаючи дозу, що не викликає загибелі жодної тварини, та дозу, що викликає загибель усіх тварин у групі. Після введення сполук тваринам, які залишились живими, проводили спостереження протягом двох тижнів.

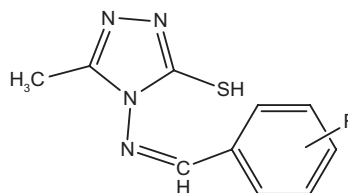
Об'єктом досліджень стали похідні 4-(R-бензиліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (табл. 1).

### Результати та їх обговорення

Результати дослідження гострої токсичності наведені в таблиці 2.

Картина гострого отруєння тварин, які отримали токсичну дозу сполук 1, 5, 8 при внутрішньоочередовно

**Таблиця 1.** Хімічна будова та гостра токсичність 4-(R-бензиліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів



№ з/п	Сполука	R	Гостра токсичність, $LD_{50}$
			$M \pm S_{LD_{50}}$ , мг/кг
1	1	4-OCH <sub>3</sub>	870 ± 170
2	2	2,3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	764 ± 165
3	3	3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	776 ± 73
4	4	4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	790 ± 137
5	5	4-Br	284 ± 34
6	6	3-F	525 ± 51
7	7	5-Br-4-F	363 ± 117
8	8	2-Cl-6-F	421 ± 72

**Таблиця 2.** Реакція щурів під час дії токсичних доз похідних 1,2,4-тріазолу

№ з/п	Реакція/Клінічні прояви	Сполуки	
		підвищення ↑	зниження ↓
1	Рухова активність	2–4, 6, 7	1, 5, 8
2	Підсакування	4, 7	–
3	Звуковий подразник	3, 4, 6	–
4	Больовий подразник	1, 5, 7	–
5	Виділення з ніздрів	2, 5, 8	–
6	Зволоження навколо роти	1	–
7	Дихання	1, 5, 8	–
8	Підняття шерсті	4	–
9	Потяг до блювання	6	–

ному введенні, характеризувалася млявістю, загальмованістю, пасивністю [6,7].

Через 20–40 хв після ін'єкції сполук 2–4, 6, 7 у тварин спостерігали зростання відповіді больового та звукового збудників, посилення рухової активності, в деяких щурів відзначали посмикування кінцівок.

У тварин, які залишилися жити через 48 годин, симптоми поступово почали слабшати аж до повного зникнення, відновилась рухова активність, з'явився здоровий апетит.

Найменш токсичною сполукою серед досліджуваних 4-(R-бензиліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів була сполука 1 із показником 840 мг/кг, котра містить за N<sub>4</sub> атомом нітрогену 4-метоксибензиліденовий замісник, а найтоксичнішою виявилась сполука 5, що має 4-бромбензиліденовий замісник за цим же положенням (ЛД<sub>50</sub> – 284 мг/кг), тобто заміна атома бромю призводить до різкого зниження токсичних властивостей. Отже, введення атома галогену до фенольного ядра бензиліденового замісника призводить до зростання токсичних властивостей сполук, що синтезовані.

Цікава закономірність спостерігається у сполук 2–4, що містять у своєму складі дві метоксигрупи, а їхня

ЛД<sub>50</sub> майже не змінюється та перебуває в межах від 764 до 790 мг/кг.

Щодо сполук, які містять у своїй будові атоми галогенів, можна констатувати зростання токсичності від кількості атомів галогенів у будові молекули. Так, під час переходу від 4-бромфенілбензиліденового до 3-фторбензиліденового замісника спостерігається незначне зниження токсичності від 284 до 525 мг/кг, тоді як уведення двох атомів галогенів призводить до зростання токсичності.

Отже, робимо висновок, що похідні 1,2,4-тріазолу при внутрішньоочеревинному введенні належать до IV класу токсичності та можуть надалі піддаватись біологічним дослідженням.

## Висновки

1. Вивчена гостра токсичність уперше синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу та поведінкова реакція на дію токсичних доз.
2. Встановлена залежність «структура – дія».
3. Похідні 1,2,4-тріазолу при внутрішньоочеревинному введенні належать до IV класу токсичності та можуть надалі піддаватись біологічним дослідженням.

## Список літератури

- [1] Щербак М.О. Гостра токсичність 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних / М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко, І.Ф. Беленічев // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №3(16). – С. 63–66.
- [2] Одинцова В.М. Гостра токсичність 2-(5-(адамтан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілітіо) оцтових кислот та їхніх похідних солей / В.М. Одинцова, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №3(19). – С. 64–66.
- [3] Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / О.І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
- [4] Самелюк Ю.Г. Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних / Ю.Г. Самелюк, А.Г. Каплаушенко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №3(19). – С. 57–60.
- [5] Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2007. – Т. 7. – Вып. 3–4. – С. 2090–2120.
- [6] Синтез, фізико-хімічні властивості та гостра токсичність 2-[5-R-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]-1-арилетанолів / А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Є.С. Пругло // Фармацевтичний журнал. – 2010. – №6. – С. 32–35.
- [7] Одинцова В.М. Гостра токсичність S-алкілпохідних 5-(адамтан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону / В.М. Одинцова, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Фармацевтичний часопис. – 2015. – № 2. – С. 6–8.

## References

- [1] Shcherbak, M. O., Kaplaushenko, A. G., & Belenichev, I. F. (2014) Hostra toksychnist 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrofenil)-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh pokhidnykh [Acute toxicity of 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-

thiones and its derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(16), 63–66. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2014.3.33865>.

- [2] Odyntsova, V. M., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015) Hostra toksychnist 2-(5-(adamantan-1-il)-4R-1,2,4-triazol-3-iltio) otstovykh kyslot ta yikhnykh pokhidnykh solei [Acute toxicity of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-ylthio) of the acetic acids and their salts' derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3 (19), 64–66. [in Ukrainian]. doi:<http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52271>.
- [3] Panasenko, O. I. (2005) *SynteZ, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti pokhidnykh 1,2,4-triazolu* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physical, chemical and biological properties of derivatives of 1,2,4-triazoles. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [4] Samelyuk, Yu. G., & Kaplaushenko A.G. (2015) Hostra toksychnist 5-(2-, 3-, 4-metoksyfenil, (3,4,5-trymetoksyfenil)-)-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh tiopokhidnykh [Acute toxicity of 5-(2-, 3-, 4-methoxyphenyl, (3,4,5-trimethoxyphenyl)-)-1,2,4-triazole-3-thiones and its thioderivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(19), 57–60. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52660>.
- [5] Prozorovskii, V. B. (2007) Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovaniy [Statistic processing of data of pharmacological investigations]. *Psikhofarmacologiya i biologicheskaya narkologiya*, 7(3–4), 2090–2120. [in Russian].
- [6] Hotsulia, A. S., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G., & Pruhlo, Ye. S. (2010) SynteZ, fizyko-khimichni vlastyivosti ta hostra toksychnist 2-[5-R-4-(2-metoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-iltio]-1-aryletanoliv [Synthesis, physico-chemical properties and acute toxicity 2- [5-R-4- (2-methoxyphenyl) -1,2,4-triazoles 3-iltio] -1-aryletanoliv]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 32–35. [in Ukrainian].
- [7] Odyntsova, V. M., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015) Hostra toksychnist S-alkilpokhidnykh 5-(adamantan-1-il)-4R-1,2,4- triazol-3-tionu [Acute toxicity of s-alkyl derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4r-1,2,4-triazole-3-thione]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2, 6–8. [in Ukrainian].

**Відомості про авторів:**

Кравченко Т. В., здобувач, старший лаборант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пругло Є. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, 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.

**Сведения об авторах:**

Кравченко Т. В., соискатель, старший лаборант каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пругло Е. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, 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, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**Information about authors:**

Kravchenko T. V., Aspirant, the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pruglo Ye. S., Ph.D., Associate Professor, the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Management and MFE FPE, 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.

**E-mail:** tk8724210@gmail.com

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 24.04.2017

Після доопрацювання / Revised: 28.04.2017

Прийнято до друку / Accepted: 03.05.2017