



УДК: 547.792:615.31.099

DOI: 10.14739/2409-2932.2017.3.113616

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

## Гостра токсичність S-похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів

Запорізький державний медичний університет, Україна

Актуальність пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-тріазолу не викликає жодних сумнівів. Перспективність цього напрямку підтверджена багатьма публікаціями як вітчизняних, так і закордонних вчених. Відомо, що різні похідні 1,2,4-тріазолу є малотоксичними або практично нетоксичними сполуками, володіючи при цьому широким спектром біологічної дії. Одним з основних пріоритетів впровадження нових речовин є незначна токсичність. Отже, цілеспрямований синтез малотоксичних сполук та орієнтоване вивчення гострої токсичності – першочергові завдання на шляху фармакологічних досліджень.

**Мета роботи** – вивчення гострої токсичності вперше синтезованих S-похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів.

**Матеріали та методи.** Для вивчення гострої токсичності обрали табличний експрес-метод за В. Б. Прозоровським, в основі якого – пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, котрі розміщені в логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1, а всі можливі вірогідні результати LD<sub>50</sub> та їхні похибки розраховані попередньо по програмі пробіт-аналізу.

**Результати.** Встановили, що гостра токсичність синтезованих сполук перебуває в межах 193–770 мг/кг. Згідно з класифікацією К. К. Сидорова, вони належать до малотоксичних або практично нетоксичних сполук. Найтоксичнішою сполукою серед тіолів є 4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол (304 ± 65 мг/кг). Гостра токсичність N'-R<sub>1</sub>-іден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразидів) перебуває в межах 193–770 мг/кг.

**Висновки.** Вивчено гостру токсичність S-похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів, що перебуває в межах 193–770 мг/кг. Виявлено деякі закономірності «структура – гостра токсичність».

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, гостра токсичність, залежність «структура – гостра токсичність».

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 320–323

### Острая токсичность S-производных 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазола

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

Актуальность поиска новых биологически активных соединений среди производных 1,2,4-триазола не вызывает никаких сомнений. Перспективность этого направления подтверждена многими публикациями как отечественных, так и иностранных ученых. Известно, что различные производные 1,2,4-триазола малотоксичны или практически нетоксичны, обладая при этом широким спектром биологического действия. Одним из основных приоритетов внедрения новых веществ является их незначительная токсичность. Поэтому целенаправленный синтез малотоксичных соединений и ориентированное изучение острой токсичности являются первоочередными задачами на пути фармакологических исследований.

**Цель работы** – изучение острой токсичности впервые синтезированных S-производных 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазола.

**Материалы и методы.** Для изучения острой токсичности выбрали табличный экспрес-метод по В. Б. Прозоровскому, в основе которого лежит предложение использовать изучаемые вещества в дозах, размещенных в логарифмической шкале с интервалом 0,1, а все возможные достоверные результаты LD<sub>50</sub> и их погрешности рассчитаны предварительно по программе пробит-анализа.

**Результаты.** В результате проведенных исследований установлено, что острая токсичность синтезированных соединений находится в пределах 193–770 мг/кг. Согласно классификации К. К. Сидорова, они относятся к малотоксичным или практически нетоксичным соединениям. Наиболее токсичным соединением среди тиолов является 4-метил-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиол – 304 ± 65 мг/кг. Острая токсичность N'-R<sub>1</sub>-иден-2-((4-метил-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтіо)ацетогідразидов) находится в пределах 193–770 мг/кг.

**Выводы.** Изучена острая токсичность S-производных 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазола, которая находится в пределах 193–770 мг/кг. Виявлены некоторые закономерности «структура – острая токсичность».

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, острая токсичность, зависимость «структура – острая токсичность».

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 320–323

### Acute toxicity of S-derivatives of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles

O. A. Suhak, O. I. Panashenko, Ye. G. Knysh

The urgency of the search for new biologically active compounds among the 1,2,4-triazole derivatives is beyond doubt. The promise of this direction has been confirmed by many publications by both domestic and foreign scientists. It is known that various derivatives of 1,2,4-triazole are low-toxic or practically non-toxic compounds, while possessing a wide range of biological effects. As we know, one of the main priorities of the introduction of new substances is a minor toxicity. Therefore, purposeful synthesis of low-toxic compounds and focused study of acute toxicity are the priority tasks of pharmacological research.

**The aim of the work** was to study the acute toxicity of the first synthesized S-derivatives of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles.

**Materials and methods.** An express method of V. B. Prozorovsky was selected for the study of acute toxicity. The basis of this method is the use of test substances in doses located on a logarithmic scale with an interval of 0.1, and all possible reliable LD<sub>50</sub> results and their errors are calculated by pre-program of the probit analysis.

**Results.** As a result of the studies, it was found that the acute toxicity of the synthesized compounds is within the limits of 193–770 mg/kg. According to K. K. Sidorov classification they are low-toxic or practically non-toxic compounds. The most toxic compound among thioles is 4-methyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol –  $304 \pm 65$  mg/kg. The acute toxicity of N'-R<sub>1</sub>-iden-2-((4-methyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetohydrazides are within the range of 193–770 mg/kg.

**Conclusions.** The acute toxicity of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles S-derivatives is found to be within the range of 193–770 mg/kg. Some patterns of “structure – acute toxicity” are revealed.

**Key words:** 1,2,4-triazole, acute toxicity, dependence of “structure – acute toxicity”.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (3), 320–323**

Аналізуючи літературні джерела вітчизняних науковців [1] щодо створення нових синтетичних лікарських засобів, відзначимо, що першим етапом фармакологічного дослідження синтезованих речовин є вивчення їхньої гострої токсичності [2]. Метою встановлення гострої токсичності речовин є виявлення токсичної дії на організм піддослідних щурів та оцінювання безпеки їх застосування. Перспективними фармакологічно-активними сполуками є похідні 1,2,4-тріазолу [1,3]. Також відомо, що поряд із високою активністю вони належать до малотоксичних або практично нетоксичних сполук.

Недостатньо вивченими є похідні 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів.

### Мета роботи

Вивчення гострої токсичності вперше синтезованих S-похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів.

### Матеріали і методи дослідження

Досліди здійснили на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету.

Для вивчення гострої токсичності обрали табличний експрес-метод за В. Б. Прозоровським [4,5], в основі якого лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, котрі розміщені у логарифмічній шкалі (табл. 1) з інтервалом 0,1, а всі можливі вірогідні результати LD<sub>50</sub> та їхні похибки розраховані попередньо по програмі пробіт-аналізу. Сполуки, що досліджували,

вводили внутрішньочеревинно.

LD<sub>50</sub> та їхнє середньоквадратичне відхилення визначали при дослідженні впливу 4 сусідніх доз по 2 спостереження на кожну дозу.

Об'єктом досліджень були S-похідні 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів (табл. 2, 3), які синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету [6].

### Результати та їх обговорення

У результаті здійснених досліджень встановлено: гостра токсичність синтезованих сполук перебуває в межах 193–770 мг/кг. Згідно з класифікацією К. К. Сидорова, вони належать до малотоксичних, або практично нетоксичних сполук [7].

Встановили, що на гостру токсичність похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів впливає наявність і характер замісників по 4 положенню ядра 1,2,4-тріазолу, а також природа радикалів по атому сірки при C<sub>3</sub>-атомі 1,2,4-тріазолового циклу.

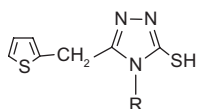
Під час дослідження гострої токсичності 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів встановили, що їх LD<sub>50</sub> перебуває в межах від 304–627 мг/кг. Найтоксичнішою сполукою серед тіолів є 4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол –  $304 \pm 65$  мг/кг. Заміна метилового радикала на феніловий або етиловий призводить до зменшення токсичності.

Щодо гострої токсичності N'-R<sub>1</sub>-іден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразидів, то їхня токсичність перебуває в межах 193–770 мг/кг.

Таблиця 1. Логарифмічна шкала

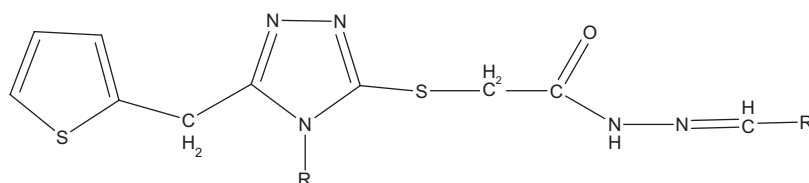
0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1	1,1	тощо
1	1,26	1,5848	1,9952	2,5118	3,1622	3,981	5,0118	6,3095	79432	10	12,589	тощо

Таблиця 2. Гостра токсичність 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів



№ сполуки	R	LD <sub>50</sub>
Ia	CH <sub>3</sub>	304 ± 65
Ib	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	627 ± 109
Ic	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	432 ± 85

**Таблиця 3.** Гостра токсичність N'-R<sub>1</sub>-іден-2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразидів



№ сполуки	R	R <sub>1</sub>	LD <sub>50</sub>
IIIa	CH <sub>3</sub>	2,3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	331 ± 32
IIIb	CH <sub>3</sub>	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	490 ± 46
IIIc	CH <sub>3</sub>	2-Cl-6-FC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	551 ± 107
III d	CH <sub>3</sub>	3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	193 ± 26
IIIe	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	421 ± 72
III f	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-(NCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	209 ± 20
III g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	363 ± 117
III h	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	450 ± 35
III i	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,4-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	770 ± 122

Найтоксичнішою сполукою є N'-(3,5-диметоксибензиліден)-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразид. Його токсичність становить 193 ± 26 мг/кг. Заміна 3,5-диметоксибензиліденового радикала на 2,3-диметоксибензиліденовий, 4-гідроксибензиліденовий, 2-хлор-6-фторбензиліденовий призводить до зменшення гострої токсичності відповідно.

Найменш токсичною сполукою є N'-(3,4-дифторбензиліден)-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразид. Його токсичність – 770 ± 122 мг/кг.

### Висновки

1. Вивчили гостру токсичність S-похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів.
2. Гостра токсичність синтезованих сполук перебуває в межах 193–770 мг/кг.
3. Виявили деякі закономірності «структура – гостра токсичність».
4. Найменш токсичною сполукою є N'-(3,4-дифторбензиліден)-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразид (770 ± 122 мг/кг).

### Список літератури

[1] Каплаушенко А.Г. Дослідження зі створення нового оригінального вітчизняного лікарського засобу на основі 1, 2, 4-тріазолу / А.Г. Каплаушенко // Науковий журнал МОЗ України. – 2013. – №2. – С. 115–121.

[2] Одинцова В.М. Гостра токсичність S-алкілпохідних 5-(адамantan-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.

[3] 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 // Запорозький медичний журнал. – 2014. – №2. – С. 107–111.

[4] Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2007. – Т. 7. – №3–4. – С. 2090–2120.

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

[6] Сугак О.А. Синтез, фізико-хімічні властивості похідних 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразидів / О.А. Сугак, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2017. – №1. – С. 20–25.

[7] Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров //

Токсикология новых промышленных веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 45–71.

### References

[1] Kaplaushenko, A. G. (2013) Doslidzhennia zi stvorennia novoho oryhinalnoho vitchyznianoho likarskoho zasobu na osnovi 1,2,4-triazolu [The Research of Creating a New Original Domestic Drug Based on 1,2,4-triazole]. Naukovyi zhurnal MOZ Ukrainy, 2, 115–121. [in Ukrainian].

[2] Odyntsova, V. M., Panasenko, O. I., & Knyshe, Ye. H. (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]. Farmatsychnyi chasopys, 2, 6–8. [in Ukrainian].

[3] Samelyuk, Yu. G., Kaplaushenko, A. G., & Pruglo, Ye. S. (2014) Syntez ta aktoprotektorna aktyvnist solei 2-(5-(4-metoksyfenil)-(3,4,5-trymetoksyfenil))-1,2,4-triazol-3-il-tio)-atsetatnykh kyslot [Synthesis and actoprotective activity of salts of 2-(5-(4-methoxyphenyl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl))-1,2,4-triazole-3-ylthio)-acetic acids]. Zaporozhye medical journal, 2, 107–111. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25459>

[4] Prozorovskii, V. B. (2007) Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovaniy [Statistic processing of data of pharmacological investigations]. Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya, 7(3–4), 2090–2120. [in Russian].

- [5] Mironov, A. N., Bunatyan, N. D., Vasil'ev, A. N., Verstakova, O. L., Zhuravleva, M. V., & Ramn Lepahin, V. K., et al. (2012) Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [A guide to preclinical drug research]. Moscow: Grif i K. [in Russian].
- [6] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2017) Syntez, fizyko-khimichni vlastyivosti 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-(thio- phene-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.
- [7] Sidorov, K. K. (1973) O klassifikacii toksichnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya [On the classification of the toxicity of poisons with parenteral routes of administration]. Toksikologiya novykh promyshlennykh veshchestv, 13, 45–71. [in Russian].

**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.

**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, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**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.

**E-mail:** mega\_olj@ukr.net

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 09.09.2017

Після доопрацювання / Revised: 12.09.2017

Прийнято до друку / Accepted: 20.09.2017