



# Комп'ютерне прогнозування гострої токсичності тіпохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу

К. К. Ісайчева<sup>1,2,3,4</sup>, А. Г. Каплаушенко<sup>1,2,3,4,5</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Здійснили комп'ютерне прогнозування гострої токсичності нових похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їхніх алкілованих аналогів.

**Мета роботи** – оцінити вплив структурних змін, зокрема алкілування та збільшення вуглецевого ланцюга, на рівень токсичності нових похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їхніх алкілованих аналогів.

**Матеріали і методи.** Для прогнозування гострої токсичності використано QSAR-методику, що дають змогу оцінити токсикологічні властивості сполук на основі їхніх молекулярних дескрипторів. Моделювання токсичності здійснили за допомогою комп'ютерних програм, завдяки яким можна оцінити токсичність без проведення експериментальних досліджень *in vivo*.

**Результати.** Алкілування похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу не призводить до значного зниження гострої токсичності. Ба більше, визначили посилення гострої токсичності з подовженням вуглецевого ланцюга у синтезованих сполуках. Встановили також, що похідні кислот, як-от 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))діацетатні кислоти та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))біс(метилен)добензойні кислоти, виявляють гостру токсичність у межах 521,49–2232,2 мг/кг; це відповідає IV класу токсичності за шкалою OECD.

Структура молекули та її гідрофобні властивості відіграють важливу роль у визначенні гострої токсичності сполук. Дослідження дає змогу побудувати залежність «будова – токсичність» та оптимізувати структуру сполук для зниження токсичності.

**Висновки.** Результати дослідження є підґрунтям для розроблення потенційних лікарських засобів із прогнозованими токсикологічними властивостями.

**Ключові слова:** похідні 1,2,4-тріазолу, гостра токсичність, біологічна дія.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2024. Т. 17, № 3(46). С. 231-243

## Computer prediction of acute toxicity of thioderivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol

K. K. Isaicheva, A. H. Kaplaushenko

This study presents the computational prediction of acute toxicity for new derivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols and their alkylated analogues.

**The aim** of the work was to evaluate the impact of structural changes, particularly alkylation and chain length extension, on the toxicity levels of new derivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols and their alkylated analogues.

**Materials and methods.** QSAR methodologies were used to predict toxicity, allowing the evaluation of toxicological properties based on molecular descriptors. Toxicity modeling was performed using computer software, enabling the estimation of toxicity without the need for *in vivo* experimental studies.

**Results.** The results showed, that alkylation of 3,5-bis(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol derivatives does not lead to a significant toxicity reduction. Moreover, an increase in toxicity was observed with the prolongation of the carbon chain in the synthesized compounds. It was also found, that acid derivatives, particularly 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diyl))bis(sulfanyl))diacetate acids and 3,3'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diyl))bis(sulfanyl))bis(methylene)dibenzoyl acids, exhibit toxicity ranging from 521.9 mg/kg to 2232.2 mg/kg, corresponding to toxicity class IV (low toxicity) on the OECD scale.

It was found, that molecular structure and hydrophobic properties play a crucial role in determining compound toxicity. This study helps to establish a structure-toxicity relationship and to optimize compound structures for reduced toxicity.

### ARTICLE INFO



UDC 547.792'569:615.31.099]-047.72:004  
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.312443

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):231-243

Keywords: 1,2,4-triazole, acute toxicity, biological activity.

\*E-mail: kaplaushenko@ukr.net

Received: 13.09.2024 // Revised: 07.10.2024 // Accepted: 10.10.2024

**Conclusions.** These results provide a foundation for further development of potential drug candidates with predicted toxicological properties.

**Keywords:** 1,2,4-triazole, acute toxicity, biological activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):231-243**

Прогнозування гострої токсичності хімічних сполук – надзвичайно важливий етап під час розробки нових лікарських засобів і біологічно активних речовин [1,2,3]. Сучасна наука все більше залучає комп'ютерні методи, що дають змогу швидко й ефективно оцінити потенційну токсичність речовин на ранніх етапах досліджень.

Однією з таких груп перспективних сполук є тіопохідні 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу, що мають значний біологічний потенціал і можуть стати основою для створення нових фармакологічних препаратів. Втім, незважаючи на численні дослідження їхньої біологічної активності, проблема оцінювання гострої токсичності залишається остаточно не вирішеною.

Оцінювання гострої токсичності – вкрай важлива складова процесу розробки нових хімічних [1,2,3,4,5] сполук, адже вона дає змогу визначити можливі ризики для організму при одноразовому або короткочасному впливі речовини. Результати такого оцінювання формують основу для наступних етапів досліджень, зокрема для визначення хронічної токсичності та інших токсикологічних характеристик. Традиційні методи, як-от лабораторні тести на тваринах або клітинних культурах, є дорогими, трудомісткими і потребують чимало часу [3,5]. Саме тому сучасні дослідники використовують комп'ютерне моделювання, що дає змогу швидко передбачити токсичні властивості нових сполук на основі їхньої хімічної структури.

Комп'ютерне прогнозування гострої токсичності ґрунтується на використанні різних математичних моделей та алгоритмів машинного навчання, що аналізують структурні характеристики молекул та їхню взаємодію з біологічними мішенями. Такі підходи сприяють істотному зменшенню кількості експериментальних досліджень *in vivo* та *in vitro*, мінімізують ризики та витрати на здійснення експериментів. Один з головних методів комп'ютерного прогнозування – QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), що дає змогу встановити залежність між структурою молекули та її біологічною активністю, включаючи токсичність.

У цій статті дослідили та проаналізували гостру токсичність тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу за допомогою комп'ютерних методів прогнозування. Ці сполуки є перспективними в аспекті біологічної активності, оскільки тріазольним циклом властивий широкий спектр застосування у фармакології завдяки їхнім протимікробним, протизапальним і протипухлинним властивостям. Однак потенційна токсичність може стати суттєвою перешкодою для наступного розвитку та впровадження цих сполук у медичну практику.

Комп'ютерні моделі, використані для прогнозування гострої токсичності, дають змогу не лише визначити

рівень потенційної небезпеки тіопохідних тріазолів, але й виявити ключові структурні елементи, що можуть впливати на токсичність. Це сприятиме наступній оптимізації структури молекул, зменшуючи їхній негативний вплив на організм та посилюючи біологічну ефективність. Зауважимо, що такий підхід є перспективним не лише для прогнозування токсичності, але й для інших напрямів дослідження нових хімічних речовин, включаючи фармакокінетику, метаболізм і взаємодію з біологічними мішенями.

Використання комп'ютерного прогнозування гострої токсичності тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу може стати важливим кроком до створення більш безпечних та ефективних лікарських засобів на їхній основі. Моделювання сприятиме не лише скороченню часу і зменшенню ресурсів, що необхідні для здійснення досліджень, але й дасть змогу підвищити точність і надійність отриманих результатів.

## Meta роботи

Оцінити вплив структурних змін, зокрема алкілювання та збільшення вуглецевого ланцюга, на рівень токсичності нових похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їхніх алкілованих аналогів.

## Матеріали і методи дослідження

Для прогнозування токсичності хімічних сполук застосували кілька методик QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), що передбачені програмним забезпеченням TEST (Toxicity Estimation Software Tool) [6]. Програма TEST, заснована на Chemistry Development Kit (бібліотека Java з відкритим вихідним кодом для обчислювальної хімії), забезпечує моделювання токсичності та фізико-хімічних властивостей хімічних речовин на основі їхньої молекулярної структури.

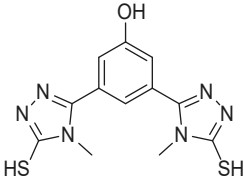
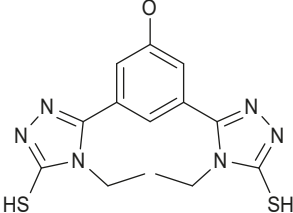
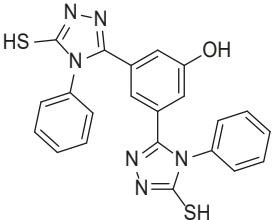
Основні методи QSAR, використані під час дослідження:

1) ієрархічний метод (ІМ). Токсичність для конкретної сполуки оцінюють за допомогою зваженого середнього прогнозів із кількох моделей. Ці моделі створюють шляхом кластеризації навчальної вибірки за допомогою методу Ворда, що розділяє її на серії структурно схожих груп. Для кожного кластера генерують моделі на основі генетичного алгоритму. Усі моделі створюють до початку виконання тестів;

2) метод найближчих сусідів (МНС). Токсичність оцінюють шляхом обчислення середнього значення трьох хімічних речовин із навчальної вибірки, що є найбільш подібними до тестованої речовини;

3) метод консенсусу (МК). Токсичність прогнозують шляхом обчислення середнього значення прогнозованих

Таблиця 1. Результати прогнозу гострої токсичності 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів методами QSAR-моделювання на основі програми TEST

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-6		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	2,42	2,41	2,41
		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	1221,09	1260,07	1240,42
IKS-7		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	2,41	2,41	2,42
		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	1346,84	1365,92	1328,01
IKS-8		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	2,42	2,43	2,43
		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	1694,14	1645,04	1669,41

\*: чи були опубліковані дослідження цих структур.

токсичностей, що одержані з усіх застосованих методик QSAR.

Програма TEST враховує такі дескриптори, як молекулярна маса, коефіцієнт розподілу октанол – вода (logP), поляризованість, поверхнева площа ван дер Ваальса (Van der Waals Surface Area), електронна густина; а також енергетичні дескриптори (енергія зв'язку або енергія збудження), що можуть впливати на хімічну стабільність і реакційну здатність молекули [6]. Ці дескриптори використовують для побудови математичних моделей, що дають змогу прогнозувати токсичність речовин на підставі хімічної структури та фізико-хімічних властивостей.

## Результати

Проаналізували 39 синтезованих сполук, похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. Дослідження передбачало такі компоненти: визначення експериментальної цінності (чи були ці структури досліджені раніше) та застосування методології QSAR (метод найближчих сусідів, ієрархічний метод і метод консенсусу).

3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли. Результати комп'ютерного прогнозування (табл. 1, сполуки IKS 6–8) показали чітку залежність показників токсичності від молекулярних розмірів сполук, які дослідили. Так, встановлено, що 3,5-біс(5-меркапто-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли мають знижені значення

токсичності за трьома різними моделями порівняно з метил- та етилзаміщеними аналогами. Така різниця токсичності, на нашу думку, може бути пов'язана з тим, що збільшення об'ємності молекули 3,5-біс(5-меркапто-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу ускладнює її проникнення крізь біологічні мембрани.

Цей висновок підтверджено тим, що великі молекули, як правило, мають обмежену здатність до дифузії через клітинні мембрани; це знижує їхню біодоступність, а отже й токсичність. Так, об'ємні ароматичні групи 3,5-біс(5-меркапто-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів можуть спричиняти стеричні перешкоди, додатково ускладнюючи процес проникнення цих сполук у клітини.

Отже, комп'ютерне моделювання дає змогу не лише прогнозувати токсичність, але й зрозуміти, які структурні елементи молекул мають найбільший вплив на біологічну активність і токсикологічні властивості речовин. Такий підхід відкриває перспективи для розроблення нових хімічних сполук з оптимальними характеристиками, зокрема йдеться про зменшення їхньої гострої токсичності внаслідок змін структури.

2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацето(пропан)нітрили. Результати комп'ютерного моделювання гострої токсичності сполук 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацето(пропан)нітрилів показали: ці речовини мають низький рівень токсичності, відповідно до класифікації OECD

(Organisation for Economic Co-operation and Development – Організація економічного співробітництва та розвитку). Згідно з цією класифікацією, ці сполуки належать до IV класу токсичності, а отже мають низьку токсичність ( $LD_{50}$  у межах від 300 мг/кг до 2000 мг/кг). Така токсикологічна характеристика свідчить, що вони є безпечнішими під час використання порівняно з більш токсичними сполуками вищих класів; це може бути важливим у контексті потенційного застосування цих сполук у різних галузях хімічної та фармацевтичної промисловості.

Крім того, в процесі аналізу відомостей доступної наукової літератури не виявили експериментальних даних щодо гострої токсичності цих сполук. Це свідчить про їхню відносну новизну й унікальність, а також обґрунтовує доцільність продовження експериментальних досліджень для детальнішого оцінювання їхніх властивостей. Відсутність інформації про токсичність у доступних джерелах робить ці речовини цікавими об'єктами дослідження, оскільки їхній потенціал залишається недостатньо вивченим, а використання в майбутньому може залежати від результатів експериментальних робіт.

2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойні кислоти. Для 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот і 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот встановлено рівень токсичності в діапазоні 521,49–2232,20 мг/кг (табл. 3, сполуки ІКС-11, -12; ІКС-17–20). Це свідчить, що алкілування тіонів органічними кислотами призводить до незначного підвищення середнього показника гострої токсичності отриманих сполук порівняно з вихідними (ІКС-6–8, табл. 1). Зауважимо, однак, що це підвищення є незначним і не перевищує рівень токсичності, характерний для помірно токсичних речовин, згідно з класифікацією токсичності.

Цікавою є залежність між токсичністю та молекулярною масою сполук, які дослідили. Під час аналізу кислот встановили зворотну кореляцію: найвищі показники токсичності мали сполуки з більшою молекулярною масою. Цей факт вказує на потенційний вплив розміру молекули та її структурних особливостей на біодоступність і фармакокінетику речовин, а це впливає на їхній токсикологічний профіль.

Отже, алкілування органічних кислот тіонів може бути ефективним підходом для модифікації токсичних властивостей сполук, проте підвищення молекулярної маси спричиняє збільшення токсичності; це обґрунтовує доцільність продовження вивчення [7]. Наступні дослідження для оптимізації структури та молекулярної маси можуть допомогти знизити токсичність, зберігши при цьому чи навіть покращивши біологічну активність отриманих речовин.

Алкілохідні 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів. Алкілування 3,5-біс(5-меркапто-4-

*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів галоїдними алканами (табл. 4, сполуки ІКС-21–44) не мало істотного впливу на зниження токсичності цих сполук. Це свідчить про відносну стабільність їхніх токсикологічних властивостей незалежно від алкілування. Однак у межах гомологічного ряду синтезованих сполук встановили чітку залежність між збільшенням довжини вуглецевого ланцюга і рівнем токсичності. Зі збільшенням кількості метиленових груп (-CH<sub>2</sub>-) у бічному ланцюзі токсичність сполук послідовно зростала. Цю закономірність можна пояснити збільшенням гідрофобності молекул, а отже їхньою здатністю проникати крізь біологічні мембрани, що підвищує біодоступність і токсичність. Сполуки ІКС-21–44 мають низький рівень токсичності, відповідно до класифікації OECD.

Для іміноестерів ІКС-45–56 (табл. 4) жодна з запропонованих моделей QSAR не надала прогнозу, оскільки ці сполуки мають складну структуру. Втім, спираючись на досвід попередніх досліджень [3], вважаємо, що сполуки цього класу або на тому самому рівні або менш токсичні порівняно з алкілзаміщеними за карбоксильною групою. Зазначимо, що цінність комп'ютерного аналізу полягала також у визначенні унікальності цих сполук, яка врешті підтверджена.

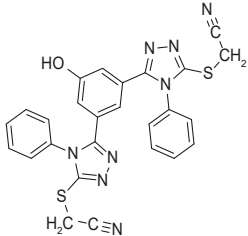
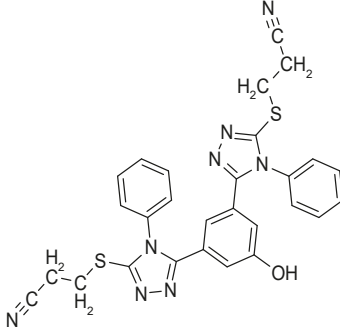
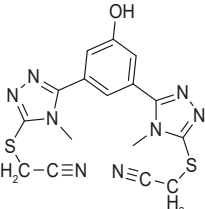
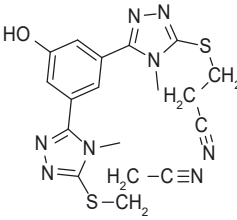
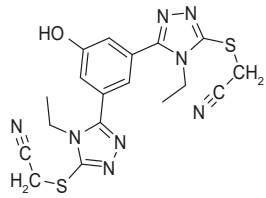
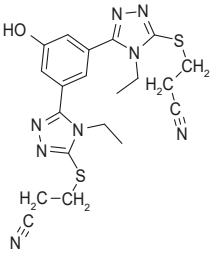
Дослідження алкілзаміщених (і естерів, й іміноестерів) відкриває нові можливості для встановлення зв'язку між їхньою хімічною структурою, токсичністю та біологічною активністю. Це дає змогу не лише детальніше вивчити механізми дії цих сполук, але й розробляти математичні моделі для прогнозування їхньої поведінки в організмі. Отже, структурна модифікація молекул, згідно з одержаними даними, може бути важливим кроком для оптимізації фізико-хімічних і фармакологічних властивостей цих сполук. Так, встановлення залежності «будова – токсичність – біологічна дія» сприяє раціональнішому вибору молекул-кандидатів для наступних доклінічних досліджень і тестування їхньої потенційної фармакологічної активності. У цьому контексті оптимізація структури дасть змогу визначити сполуки, що можуть бути заявлені як оригінальні більш безпечні лікарські засоби з поліпшеними терапевтичними характеристиками. Це є важливим етапом на шляху до створення нових лікарських препаратів.

Нові дослідження в цьому напрямі можуть допомогти не тільки визначити токсикологічні ризики, але й сприятимуть розробленню ефективніших хімічних структур із передбачуваними фармакологічними ефектами.

## Обговорення

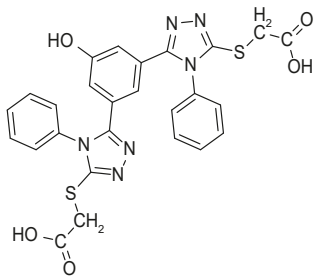
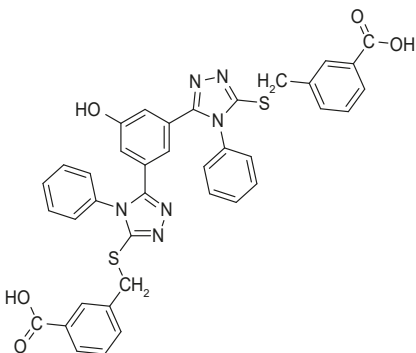
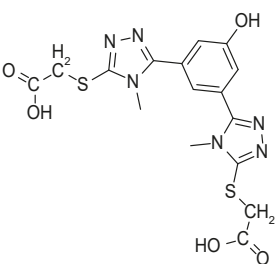
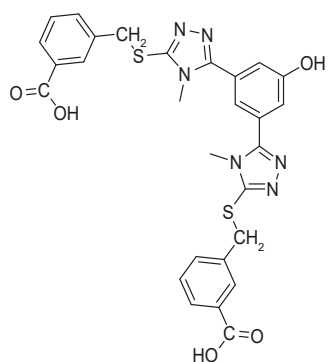
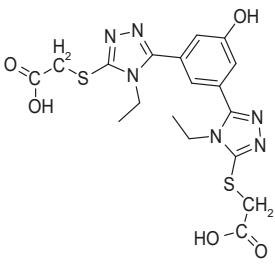
Результати комп'ютерного прогнозування гострої токсичності нових похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їхніх алкілованих аналогів свідчать про наявність певних закономірностей за впливом структурних змін на токсичність. Алкілування цих сполук не призвело до суттєвого зниження їхньої токсичності. Це можна пояснити тим, що прості структурні модифікації, як-от введення алкільних заміс-

Таблиця 2. Результати прогнозу гострої токсичності 2,2'-((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ)) дیاцето(пропан)нітрилів методами QSAR-моделювання на основі програми TEST

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-9		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	2,50	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	1641,42	N/A	N/A
IKS-10		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	2,50	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – mg/kg	N/A	1729,54	N/A	N/A
IKS-25		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,37	3,65	3,01
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1715,73	89,73	392,36
IKS-26		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,37	3,80	3,08
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1836,54	67,87	353,04
IKS-27		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,37	3,52	2,95
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1836,54	127,46	483,83
IKS-28		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,37	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1957,35	N/A	N/A

\*: чи були опубліковані дослідження цих структур.

**Таблиця 3.** Результати прогнозу гострої токсичності 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R-4H-1,2,4*-триазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацетатних кислот і 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R-4H-1,2,4*-триазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))біс(метилен))добензойних кислот методами QSAR-моделювання на основі програми TEST

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-11		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	2,52	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	1699,68	N/A	N/A
IKS-12		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	2,95	2,50	2,73
		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	806,62	2232,18	1341,84
IKS-17		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,63	2,58	2,61
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1026,45	1135,08	1079,40
IKS-18		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	3,05	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	521,49	N/A	N/A
IKS-19		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,64	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1071,67	N/A	N/A

## Продовження таблиці 3.

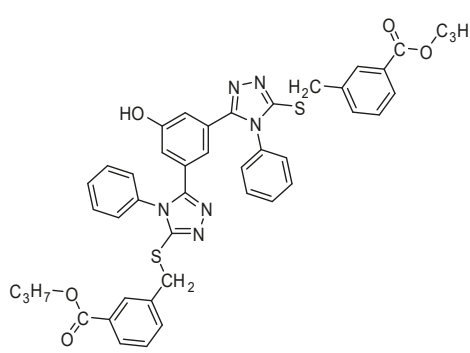
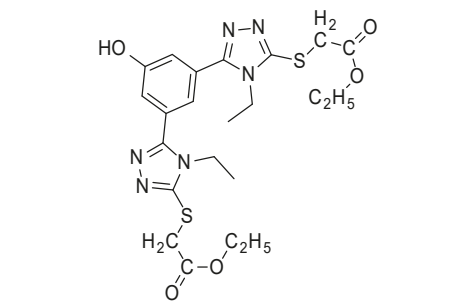
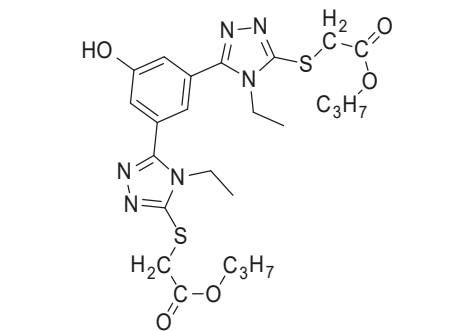
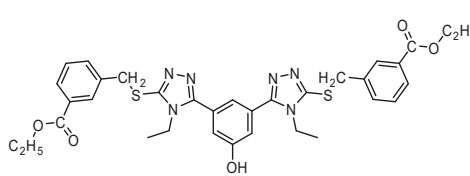
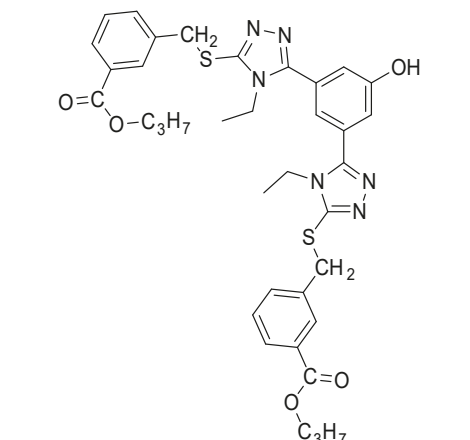
Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-20		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	3,05	2,57	2,81
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	546,34	1648,86	949,12

\*: чи були опубліковані дослідження цих структур.

Таблиця 4. Результати прогнозу гострої токсичності алкілпохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів методами QSAR-моделювання на основі програми TEST

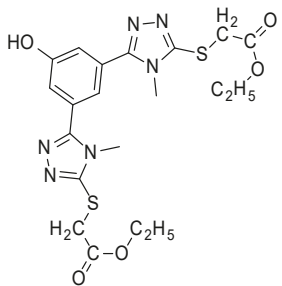
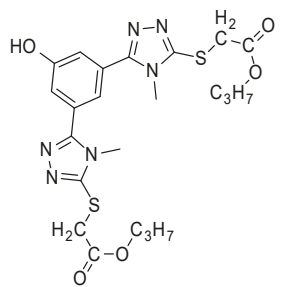
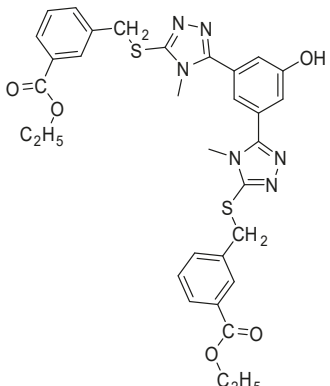
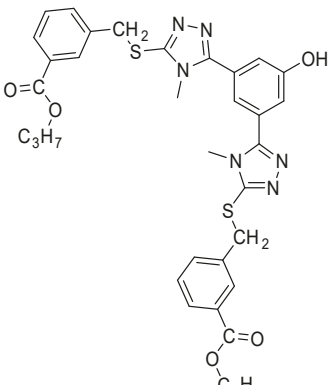
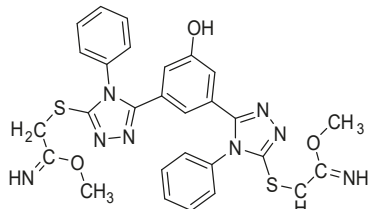
Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-21		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,52	2,42	2,47
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1869,81	2355,05	2098,45
IKS-22		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,52	2,56	2,54
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1954,87	1774,46	1862,48
IKS-23		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,57	2,97	2,77
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	2071,33	822,37	1305,14

Продовження таблиці 4.

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-24		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,67	3,34	3,00
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1694,91	367,52	789,25
IKS-29		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,63	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1224,39	N/A	N/A
IKS-30		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,63	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1290,37	N/A	N/A
IKS-31		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,41	3,02	2,72
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	2599,86	646,98	1296,94
IKS-32		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,57	3,07	2,82
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1888,11	592,77	1057,93



Продовження таблиці 4.

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-41		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,63	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1158,41	N/A	N/A
IKS-42		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,63	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	1224,39	N/A	N/A
IKS-43		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,42	3,05	2,74
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	2440,35	570,22	1179,63
IKS-44		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	2,41	3,13	2,77
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	2599,86	503,25	1143,85
IKS-45		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A

Продовження таблиці 4.

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-46		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-47		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-48		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-49		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-50		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A

Продовження таблиці 4.

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-51		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-52		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-53		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-54		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
IKS-55		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A

## Продовження таблиці 4.

Сполука	Структура	Кінцева точка	Експериментальна цінність*	Прогноз за МНС	Прогноз за ІМ	Прогноз за МК
IKS-56		Oral rat LD <sub>50</sub> , mg/kg	N/A	N/A	N/A	N/A
		Oral rat LD <sub>50</sub> – Log10, mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A

\*: чи були опубліковані дослідження цих структур.

ків, недостатні для зниження біологічної активності сполук у межах цього класу речовин. Разом із тим, подовження вуглецевого ланцюга у структурі похідних супроводжується поступовим зростанням токсичності на кожну додаткову СН<sub>2</sub>-групу. Це, ймовірно, пов'язано зі збільшенням гідрофобних властивостей молекул, що покращує здатність проникати через клітинні мембрани та взаємодіяти з біологічними мішенями, а отже підвищує їхній токсичний потенціал.

Особливої уваги заслуговують результати для похідних кислот, зокрема для 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних і 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот. Для цих сполук встановили зворотну залежність між молекулярною масою та токсичністю: зі збільшенням молекулярної маси визначали посилення токсичності. Це може бути пов'язано з хімічною стабільністю цих сполук та їхньою здатністю до тривалої взаємодії з біомолекулами, що підвищує токсичний ефект.

Отже, дані, що одержали, дають змогу чіткіше визначити залежність «будова – токсичність» для досліджених сполук. Ці відомості важливі для розроблення нових лікарських засобів із передбачуваними токсикологічними властивостями. Втім необхідні додаткові експериментальні дослідження для підтвердження цих результатів і детальнішого вивчення механізмів токсичності.

## Висновки

1. Алкілування тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу не призводить до значного зниження токсичності, але визначено закономірність – збільшення токсичності зі збільшенням довжини вуглецевого ланцюга. Отже, структура молекули та її гідрофобність істотно впливають на токсичність.

2. Збільшення молекулярної маси у структурі досліджених кислот призвело до посилення токсичності, на відміну від тіонів. Сполуки з більшою молекулярною масою мали вищі показники токсичності. Це вказує на важливість молекулярної маси під час оцінювання токсикологічного профілю речовин.

3. Гостра токсичність сполук 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))діацетатних кислот і 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)

біс(4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5,3-диіл))біс(сульфандиіл))біс(метилен))добензойних кислот становить від 521,49 мг/кг до 2232,20 мг/кг. Це свідчить про помірну токсичність сполук, а отже їх можна визначити до IV класу токсичності за шкалою OECD.

4. Прогноз токсичності за допомогою QSAR-методів підтверджує, що алкілування органічних кислот тіонів супроводжується незначним підвищенням середнього рівня токсичності. Проте ця тенденція не є критичною в аспекті перспективності цих сполук як потенційних лікарських засобів, якщо їхня біологічна активність є значною.

5. Структурна оптимізація сполук за результатами вивчення залежності «будова – токсичність» може стати підґрунтям для створення нових сполук зі зниженою токсичністю й оптимізованими фармакологічними властивостями. Це дасть змогу ефективно коригувати молекулярну структуру для зниження токсичності без втрати біологічної активності.

**Перспективи подальших досліджень.** За результатами комп'ютерного прогнозу, сполуки на основі 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу можна рекомендувати для наступних лабораторних досліджень. Вкрай важливо при цьому дотримуватися всіх принципів гуманного поводження з лабораторними тваринами, яких використовують для наукових та інших наукових цілей.

## Подяка

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та редакції наукового журналу за можливість здійснювати дослідження та публікувати їх результати.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Ісайчева К. К. аспірант каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-4684-4720

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3704-5539

## Information about the authors:

Isaicheva K. K., PhD-student of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kaplaushenko A. H., DSc, Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

---

#### References

1. Shcherbyna R, Pruhlo Y, Duchenko M, Kulagina M, Kudria V, Vashchuk V. Evaluation of Antioxidant Activity of 1, 2, 4-Triazole Derivatives With Morpholine Moiety. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy. 2022;42(2):73-82. doi: [10.52794/hujpharm.1033112](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1033112)
2. Shcherbak MO. [The research of synthetic, physical-chemical and biological properties of 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and their N- and S-substituted] [dissertation on the Internet]. Zaporizhzhia, (Ukraine): Zaporozhye State Medical University; 2015 [cited 2024 Oct 1]. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0416U000154/>
3. Sameliuk YG. [Synthesis and study of biologically active 1,2,4-triazoles-3-thione derivatives, which contain methoxyphenyl substituents] [dissertation on the Internet]. Zaporizhzhia, (Ukraine): Zaporozhye State Medical University; 2016 [cited 2024 Oct 1]. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0416U004113/>
4. Kaplaushenko TM. [The search of biologically active compounds among 5-(quinolin-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R-3-thio-1,2,4-triazoles and their derivatives] [dissertation on the Internet]. Zaporizhzhia, (Ukraine): Zaporozhye State Medical University; 2017 [cited 2024 Oct 1]. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0417U002356/>
5. Dovbnya DV, Kaplaushenko AH, Frolova YS, Pruglo ES. Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. Pharmacia, 2022;69(1):135-42. doi: [10.3897/PHARMACIA.69.E74107](https://doi.org/10.3897/PHARMACIA.69.E74107)
6. US EPA O. Toxicity Estimation Software Tool (TEST) [Internet]. www.epa.gov. 2015 [cited 2024 Sept 16]. Available from: <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>
7. Dovbnya D, Frolova Y, Kaplaushenko A. A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. Ceska Slov Farm. 2023;72(3):113-24. English.