

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ 4-(R-АМІНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ МЕТОДОМ *IN VIVO*

Ключові слова: гостра токсичність, 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли, 1,2,4-триазоли

У медичну та ветеринарну практику кожен рік впроваджують велику кількість нових препаратів. Але серед цього різноманіття ліків тільки невеликий відсоток є оригінальними молекулами. Зазвичай для створення нової субстанції як ядро використовують вже відомі системи, які зарекомендували себе як потенційні ліки. Так, однією з таких є 1,2,4-триазолове кільце.

Вже добре відомі на українському фармацевтичному ринку вітчизняні лікарські засоби на основі 1,2,4-триазолу – Тіотриазолін® (компанія «Артеріум») та Флуконазол-Дарниця® (ТОВ «Дарниця»), а також нові ветеринарні препарати – Трифузол (НВП «Лугфарма») та Авесстим (ТОВ «Бровафарма»).

Відомі дані щодо протимікробної, противірусної, діуретичної, актопротекторної, анальгетичної активності [1–6] похідних 1,2,4-триазолу. Але в першу чергу стратегічно та економічно обґрунтованим є виконання дослідження гострої токсичності нових синтезованих сполук. Одержані дані допоможуть врахувати можливі ризики у разі створення нових лікарських засобів.

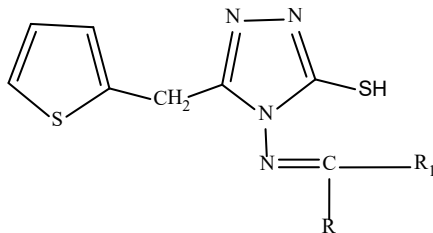
Метою цієї роботи було дослідження гострої токсичності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів та виявлення можливих закономірностей залежності показників гострої токсичності від хімічної будови досліджуваних похідних.

Матеріали та методи досліджень

Об'єктом досліджень були нові 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли (табл. 1), які синтезовано в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Таблиця 1

4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли



№ з/п	Сполука	R	R ₁
1	2	H	3-NO ₂ -C ₆ H ₄
2	3	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄
3	4	CH ₃	C ₆ H ₅
4	5	H	C ₆ H ₅
5	6	H	4-диметиламінобензил

№ з/п	Сполука	R	R ₁
6	7	H	4-F-C ₆ H ₄
7	8	H	тіофен-2-іл
8	9	H	3,4-дифторбензил
9	10	H	2-хлор-6-фторбензил
10	11	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄
11	12	H	3,4-диметоксibenзил

Під час вивчення гострої токсичності нами був використаний табличний експрес-метод за В. Б. Прозоровським. В основі методу лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, які розміщено в логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD₅₀ та їх похибки розраховано попередньо за програмою пробіт-аналізу та наведено в таблиці [6]. Для дослідження однієї речовини використовували 4 групи тварин, по 2 тварини для дослідження 1 дози сполуки.

Результати дослідження та обговорення

Аналіз результатів дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-триазолу свідчить, що всі сполуки належать до 4-го класу токсичності за К. К. Сидоровим. Їхня токсичність знаходиться в межах 357 ± 28–1 250 ± 220 мг/кг. Встановлено, що найтоксичнішою речовиною серед досліджуваних сполук є 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол (1), його LD₅₀ становить 357 ± 28 мг/кг, а найменш токсичною сполукою – 4-((3,4-дифторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол (9) з LD₅₀ 1 250 ± 220 мг/кг.

Т а б л и ц я 2

Гостра токсичність 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів

№ з/п	Сполука	LD ₅₀ ± S _{LD50} , мг/кг
1	1	357 ± 28
2	2	566 ± 68
3	3	661 ± 64
4	4	566 ± 45
5	5	995 ± 173
6	6	627 ± 109
7	7	1 250 ± 220
8	8	714 ± 56
9	9	898 ± 71
10	10	576 ± 174
11	11	790 ± 137
12	12	714 ± 56

Проаналізувавши дані щодо залежності гострої токсичності від будови досліджуваних речовин, було виявлено ряд закономірностей.

Введення в молекулу 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу 3-нітробензиліденового (2), 4-диметиламінобензиліденового (6), 2-хлор-6-фторбензиліденового (10) замісників призводить до зниження гострої токсичності до 566–576 мг/кг.

Заміна 2-хлор-6-фторбензиліденового радикала в молекулі 4-((2-хлор-6-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу на 4-фторбензиліденовий (7), 3,4-дифторбензиліденовий (9), 4-метоксибензиліденовий

(11), 3,5-диметоксибензиліденовий (12) призводить до подальшого зниження токсичності.

Введення метильного радикала (3, 4) в молекули 4-(бензиліденаміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу та 4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу призводить до збільшення токсичності.

В и с н о в к и

1. Аналіз результатів дослідження гострої токсичності 12 нових 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів свідчить, що всі сполуки належать до 4-го класу токсичності за К. К. Сидоровим. Виявлено найбільш токсичну сполуку – 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, та найменш токсичну речовину – 4-((3,4-дифторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол.

2. Встановлено закономірність залежності гострої токсичності досліджуваних сполук від їхньої будови.

Список використаної літератури

1. Щербак М. О., Каплаушенко А. Г. Вплив адсорбційних властивостей 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1, 2, 4-триазолів на їх токсичність та актопротекторну активність // Укр. біофармац. журн. – 2014. – № 2. – С. 68–72.

2. Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. та ін. Анальгетична активність тіопохідних 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів // Мед. хімія. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 19–23.

3. Пругло Є. С., Білай І. М., Щербина Р. О. та ін. Вплив S-похідних 4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-тіону на видільну функцію нирок при експериментальній гіперліпідемії // Фармац. журн. – 2010. – № 6. – С. 62–67.

4. Білай І. М., Пругло Є. С., Михайлюк Є. О. та ін. Вплив похідних 4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-тіону на видільну функцію нирок // Ліки – людині: Мат. XXVIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2011. – С. 15–16.

5. Ільїна О. В., Селезньова А. М., Парченко В. В., Каплаушенко А. Г. Імуномодельюча дія препарату триазолінового ряду щодо імунізації щенят у порівнянні з фоспренілом // Вет. науки: Зб. наук. праць Луганського Нац. аграрного ун-ту. – Луганськ, 2008. – № 92. – С. 92–96.

6. Patel N. B., Khan I. H., Pannecoque C., De Clercq E. Anti-HIV, antimycobacterial and antimicrobial studies of newly synthesized 1,2,4-triazole clubbed benzothiazoles // Med. Chem. Res. – 2013. – V. 22, Issue 3. – P. 1320–1329.

7. Прозоровский В. Б. О выборе метода построения кривой летальности и определение средней летальной дозы // Журн. общей биологии. – 1960. – Т. 21, № 3. – С. 221–228.

Надійшла до редакції 6 квітня 2016 року.

А. А. Сафонов

Запорожский государственный медицинский университет

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ 4-(R-АМИНО)-5-(ТИОФЕН-2-ИЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ МЕТОДОМ *IN VIVO*

Ключевые слова: острая токсичность, 4-(R-амино)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолы, 1,2,4-триазолы

А Н Н О Т А Ц И Я

Обычно для создания новой субстанции в качестве ядра используют уже известные системы, которые зарекомендовали себя как потенциальные лекарственные средства. Так, одной из таких является 1,2,4-триазоловое кольцо.

Целью работы было исследование острой токсичности 4-((R-иден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолов и выявление возможных закономерностей зависимости показателей острой токсичности от химического строения исследуемых производных.

При изучении острой токсичности был использован табличный экспресс-метод по В. Б. Прозоровскому.

Анализ результатов исследования острой токсичности производных 1,2,4-триазола показал, что все соединения относятся к 4-му классу токсичности по К. К. Сидорову. Их токсичность находится в пределах 357 ± 28 – 1250 ± 220 мг/кг.

Введение в молекулу 4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола 3-нитробензилиденового, 4-диметиламинобензилиденового, 2-хлор-6-фторбензилиденового заместителей приводит к снижению острой токсичности до 566–576 мг/кг.

Замена 2-хлор-6-фторбензилиденового радикала в молекуле 4-((2-хлор-6-фторбензилиден)амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола на 4-фторбензилиденовый, 3,4-дифторбензилиденовый, 4-метоксибензилиденовый, 3,5-диметоксибензилиденовый приводит к дальнейшему снижению токсичности.

Введение метильного радикала в молекулы 4-(бензилиденамино)-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола и 4-((4-фторбензилиден)амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола приводит к увеличению токсичности.

Установлено, что самым токсичным веществом среди исследуемых соединений является 4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиол, его LD_{50} составляет 357 ± 28 мг/кг, а наименее токсичным соединением – 4-((3,4-дифторбензилиден)амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиол с LD_{50} $1\,250 \pm 220$ мг/кг.

A. A. Safonov

Zaporizhzhia State Medical University

STUDY ACUTE TOXICITY OF 4-(R-AMINO)-5-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL *IN VIVO*

Key words: acute toxicity, 4-(R-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, 1,2,4-triazoles

ABSTRACT

Typically, the system is already known are used as the core for a new substance, which have already proved themselves as potential drugs. So one of these is 1,2,4-triazole ring.

The purpose was to study acute toxicity of 4-((R-iden)амино)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and identify possible patterns acute toxicity of the chemical structure of indicators derivatives. In the study of acute contact toxicity was used spreadsheet rapid method for Prozorovsky V. B.

Analysis of the results of studies acute toxicity of 1,2,4-triazole derivatives showed that all substances are relate to the 4th class of toxicity according to K. K. Sidorov. Their toxicity is in the range 357 ± 28 – $1\,250 \pm 220$ mg/kg.

Introduction in a molecule 4-amino-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol nitrobenzylidene, dimethylaminobenzylidene, 2-chloro-6-fluorobenzylidene substituent leads to a reduction of acute toxicity to the 566–576 mg/kg. Replacement of 2-chloro-6-fluorobenzylidene radical in a molecule 4-((2-chloro-6-fluorobenzylidene)амино)-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol at 4-fluorobenzylidene, 3,4-difluorobenzylidene, 4-methoxybenzylidene, 3,5-dimethoxybenzylidene leads to further reduce toxicity.

Introduction methyl radical in a molecule 4-(benzylidene)амино)-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol and 4-((4-fluorobenzylidene)амино)-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol resulting to increased toxicity.

It was established that the most toxic substance among the test compounds is 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. Its LD_{50} is 357 ± 28 mg/kg and the least toxic compound 4-((3,4-difluorobenzylidene)амино)-5-(thiophen-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, LD_{50} $1\,250 \pm 220$ mg/kg.

Електронна адреса для листування з автором: safon077@mail.ru