

УДК: 547.192:615.015.35

О.В. МорозоваЗапорізький державний медичний
університет**ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ДЕЯКИХ S-
ЗАМІЩЕНИХ 5-(ГЕТЕРИЛ)-2Н-1,2,4-
ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА 5-(ГЕТЕРИЛ)-4-
АРИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ**

Ключові слова: S-похідні 1,2,4-триазол-3-тіонів, гостра токсичність, взаємозв'язок "будова-токсичність"

Резюме. За останні роки стрімко збільшується кількість публікацій вітчизняних та іноземних учених, присвячених вивченню хімічних і біологічних властивостей похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів. Літературні джерела свідчать, що похідні даної гетероциклічної системи відносяться до класу малотоксичних або практично нетоксичних сполук. Ключовим етапом на шляху пошуку біологічно активних структур є дослідження гострої токсичності нових молекул. Інтерес викликає узагальнення результатів нових експериментальних даних щодо дослідження гострої токсичності S-заміщених 5-(гетерил)-2Н-1,2,4-триазол-3-тіонів та 5-(гетерил)-4-арил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

Вступ

Нітрогенвмісні гетероциклічні системи є перспективними з точки зору умови пошуку на їх основі фармакологічно активних молекул.

При дизайні нових біологічно активних речовин в їх структури часто включають ядро 1,2,4-триазолу [1] завдяки його невеликим розмірам і позитивному впливу на розчинність у воді. Гетероциклічна система 1,2,4-триазолу присутня в структурах відомих противірусних (рибавірин), протигрибкових (флуконазол), снодійних (тріазолам) препаратів. Вибір методу синтезу зазначених сполук визначається не лише набором замісників в 1,2,4-триазольному кільці, але і можливостями реалізації їх синтезу. Саме завдяки широкому спектру біологічної активності сполуки, які містять ядро 1,2,4-триазолу ця система приваблива для розробки методології синтезу і створеною комбінаторних "бібліотек" перспективних молекул. Літературні джерела свідчать, що похідні 1,2,4-триазолу є малотоксичними або практично нетоксичними сполуками [2, 6, 8, 13].

Мета дослідження здійснити аналіз відомих літературних джерел щодо гострої токсичності нових S-похідних 1,2,4-триазолу, встановлення закономірностей між токсичністю зазначених сполук та їх будовою.

Вітчизняні учені доводять, що ядро 1,2,4-триазолу є перспективною основою створення нових лікарських засобів [3-5, 14, 15]. Похідні зазначеної системи за класифікацією Сидорова відносяться до класу малотоксичних або

практично нетоксичних сполук [7, 8, 10, 18].

Авторами встановлено, що на величину токсичності сполук впливають, як замісники біля атома сульфуру, так і замісники в ядрі 1,2,4-триазолу [2, 5, 9]. В публікаціях учені досліджують гостру токсичність деяких алкілпохідних 5-(гетерил)-2Н-1,2,4-триазол-3-тіонів [2, 8, 9]. Встановлено, що показник гострої токсичності зазначених алкілпохідних знаходиться в межах 1420-295 мг/кг [2, 8, 15]. Причому на гостру токсичність цих сполук впливає довжина алкільного радикалу та характер замісника біля атома сульфуру. Подовження алкільного радикалу по тіо-групі призводить до деякого підвищення токсичності речовин [2, 8]. Перехід до 3-алкілтіо-5-(гетерил)-4-арил-4Н-1,2,4-триазолів супроводжується підвищенням токсичності [2, 8, 15, 16]. Гостра токсичність цих сполук знаходиться в межах 850-330 мг/кг. Перехід до 3-(2,4-динітрофеніл)-тіо-5-(гетерил)-4-арил-4Н-1,2,4-триазолів підвищує токсичність сполук [2, 8, 15]. Речовини цього класу є найбільш токсичними.

Відомо, що наявність карбонільної групи зменшує токсичність похідних 1,2,4-триазолу [2, 12, 17, 18]. Перехід до кетонів супроводжується зменшенням токсичності сполук в межах 900-295 мг/кг. На величину токсичності цих речовин впливають замісники у фенільному радикалі залишку кетону [4, 5-7, 9]. Так, введення в положення чотири цього замісника атому Хлору зменшує, а нітрогрупи підвищує токсичність сполук [2]. Також, коли замісником в положенні чотири ядра 1,2,4-триазолу є фенільна група, токсичність

різко зростає і складає 376 мг/кг [8, 15].

Відновлення карбонільної групи підвищує біологічну активність [15]. Гостра токсичність 2(5-гетерил)-2Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо-1-арилетанолів та 2(5-гетерил)-4-арил-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо-1-арилетанолів знаходиться в межах 714-430 мг/кг [2], що свідчить про те, що вони практично не токсичні. Відчутних закономірностей зміни гострої токсичності в даному ряді не спостерігається.

Циклізація 2(5-гетерил)-2Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо-1-арилетанонів в похідні 2-(гетерил)-6-арилтіазоло[3,2-в][1,2,4]-триазоли супроводжується в даному випадку деяким підвищенням токсичності [2, 8, 15]. Необхідно також відмітити, що характер замісника в шостому положенні суттєво не впливає на показники гострої токсичності. Так ряд сполук мають однакові показники гострої токсичності. Деяке зменшення токсичності спостерігаються у 2-(гетерил)-6-фенілтіазоло-[3,2-в][1,2,4]-триазолів, які не мають замісників у фенільному радикалі тіазольного кільця.

Слід зауважити, що 2(5-гетерил)-4-арил-1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатні кислоти більш токсичні, ніж їх естери [8, 15]. Подовження естерового радикалу, або введення ароматичного радикалу в четверте положення ядра 1,2,4-триазолу призводить до незначного підвищення гострої токсичності [4, 6, 14].

Як і в інших випадках, солі 2(5-гетерил)-4-арил-1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатних кислот менш токсичні ніж їх кислоти [2, 3, 11, 15]. Гостра токсичність синтезованих солей знаходиться в межах 1790-283 мг/кг. Встановлено, що введення ароматичних радикалів в четверте положення молекули 1,2,4-триазолу незначно підвищує гостру токсичність. Але в цілому, солі 2(5-гетерил)-4-арил-1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатних кислот практично нетоксичні сполуки.

Перехід від відповідних тіоацетатних кислот до гідразидів та амідів зменшує гостру токсичність [2, 8, 13]. Найменш токсичною сполукою є 2-(5-гетерил)-2Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-N,N-біс(2-гідроксиетил)ацетаміди. Гостра токсичність 2-(5-гетерил)-2Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-N,N-диетилацетамідів та 2-(5-гетерил)-2Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо) ацетамідів дорівнює близько 920 мг/кг та 870 мг/кг відповідно. Також незначне підвищення гострої токсичності спостерігається при введенні фенільного радикалу в молекулу 1,2,4-триазолу [14, 15, 17].

Перехід до іліденопохідних 2-[5-(гетерил)-2Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-ацетогідразидів супроводжується деяким зниженням токсичності сполук, що пояснюється меншою розчинністю цих

сполук. Необхідно також відмітити, що введення в залишок альдегідів нітрогрупи в мета- або пара положення, підвищує токсичність цих сполук.

Що стосується 2-(гетерил)-5-ілідентіазоло-[3,2-в]-1,2,4-триазол-6(5Н)-онів [2, 8, 15], то це найменш токсичні сполуки цього ряду, їх ЛД₅₀ знаходиться в межах 661-1420 мг/кг, що також можна пояснити важкою розчинністю отриманих речовин. Величина токсичності іліденгідразидів залежить від характеру замісника при ароматичному фрагменті залишку альдегіду, що знаходиться в положенні п'ять. Так, якщо в другому положенні тіазолотриазольного біциклу замісником є ядро фурину, то введення метоксильних груп або гідроксильної групи в залишок альдегіду, підвищує токсичність сполук [2, 8].

Висновок

Проведено узагальнення відомих літературних джерел стосовно дослідження гострої токсичності нових S-похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів із залишками гетероциклічних та ароматичних фрагментів. Встановлені закономірності між будовою синтезованих сполук та їх гострою токсичністю свідчать про перспективність пошуку.

Література. 1. Иванова Н. В. Синтез 3,4,5-тризамещенных 1,2,4-триазолов из триазолилтиолов: дис. ... канд. хим. Наук / Н. В. Иванова. - М., 2006. - 215 с. 2. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять ядро фурану : дис. ... канд. фарм. наук / В. В. Парченко. - К., 2006. - 207 с. 3. Парченко В. В. Нові S-похідні 1,2,4-триазолу, як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби / В. В. Парченко // Фармац. журн. - 2012. - № 3. - С. 42-48. 4. Парченко В. В. Синтез и биологическая активность некоторых алкилпроизводных 5-фуран-2-ил-4-фенил-2,4-дигидро-(1,2,4)-триазол-3-тионов / Парченко В.В., Панасенко А.И., Книш Е.Г. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. - Запоріжжя, 2005. - Вип. XIV, - С. 263-266. 5. Парченко В. В. Синтез и биологическая активность S-замещенных 5-(2-фурил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиона / Парченко В.В., Панасенко А.И., Книш Е.Г. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. - Запоріжжя, 2004. - Вип. XIII, - С. 241-244. 6. Парченко В. В. Пошук біоактивних сполук серед похідних 5-гетерил-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів / Парченко В.В., Маковик Ю.В., Каплаушенко А.Г. // Матеріали наук.-практ. конф. "Внесок молодих вчених в медичну науку". - Х., 2003. - С. 49. 7. Парченко В. В. 5-Гетерил-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тіоны-основа для поиска биологически активных веществ / Парченко В.В., Маковик Ю.В., Каплаушенко А.Г. // Матеріали наук. конф. студ. та молодих вчених з міжнародн. участю. - Вінниця., 2004. - С. 28. 8. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіолохідних 1,2,4-триазолу: Дис. докт. фармац. наук.-Київ, 2005.- 423 с. 9. Поиск биологически активных соединений в ряду S-производных 1,2,4-триазола / Гоцуля А. С., Каплаушенко А. Г., Парченко В. В. [та ін.] // Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини 2009 : тези доп. - Запоріжжя ; К., 2009. - С. 157-158. 10. Поиск новых биологически активных веществ в ряду 5-гетерил-4-алкил-, арил-, аміно-1,2,4-триазол-3-тіонов / Парченко В. В., Сафионов А. А., Салионов В. А. [и др.] // Инновационные процессы в лекарствоведении. - Ярославль, 2012. - С. 235-236. 11. Противірусна активність солей 2-[5-фуран-2-іл]-4-Р-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатних кислот / Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш С. Г. [та ін.] // Фармац. журн. - 2008.

- № 6. - С. 79-85. 12. Протизапальна активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів / В. В. Парченко, О. І. Панасенко, С. Г. Книш [та ін.] // Запороз. мед. журн. - 2009. - Т. 11, № 4. - С. 100-102. 13. Перспективи синтезу нових біоактивних производних 4-аміно, 3-моно, (3,5-дібром)-1,2,4-триазолов і 5-R-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів / Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., Маковик Ю.В. і др. // Матеріали науч.-практ. конф. "Лекарства - человеку". - X., 3 февраля 2005. - С. 316. 14. Синтез, перетворення і біологічна активність у ряді 5-R-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіооцтових кислот / Каплаушенко А.Г., Парченко В.В., Маковик Ю.В. та ін. // Актуальні проблеми сучасної медицини. Сб. тез. науч. конф. студ., аспірантів та молодих вчених. - Київ, 6-8 квітня 2005. - С. 28-29. 15. Чепель П. В. Синтез, перетворення та біологічна активність у ряді похідних 1,2,4-триазолу: Дис. канд. фармацевт. наук. - К., 2003. - 155 с. 16. Chande Madhukar S., Joshi Vishwas. Synthesis of 4-anilino-5-mercaptop-3-substituted-phenoxy-methyl/thiophenoxy-methyl-1,2,4-triazoles and fused ring s-triazolo-3,4-b-thiadiazolidines // Indian J.Chem. - 1995. - Vol. 34, № 1. - P. 54-56. 17. Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines / Kucukguzel S. Guniz, Rollas Sevim, Erdeniz Habibe et al. // Eur. J. Med. Chem. - 2000. - Vol. 35, № 7-8. - P. 761-771. 18. Zamani Khosrow, Iqbal Rashid, Faghihi Khalil. Synthesis of some new 1-[2,4-dihydro-4-benzyl-3-(pyridoyl)-3H-1,2,4-triazol-5-thioacetyl]-4-benzylthiosemicarbazides and its 1,2,4-triazole derivatives // Oriental J. Chem. - 2001. - Vol. 17, № 1. - P. 31-36.

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НЕКОТОРЫХ S-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-(ГЕТЕРИЛ)-2H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ И 5-(ГЕТЕРИЛ)-4-АРИЛ-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ

О.В. Морозова

Резюме. За последние годы стремительно увеличивается количество публикаций отечественных и зарубежных ученых, посвященных изучению химических и биологических свойств производных 1,2,4-триазол-3-тионов. Литературные источники свидетельствуют, что производные данной гетероциклической системы относятся к классу малотоксичных или практически нетоксичных соединений. Ключевым этапом на пути поиска биологически активных

структур является исследование острой токсичности новых молекул. Интерес вызывает обобщения результатов новых экспериментальных данных по исследованию острой токсичности S-замещенных 5-(гетерил)-2H-1,2,4-триазол-3-тионов и 5-(гетерил)-4-арил-4H-1,2,4-триазол-3-тионов.

Ключевые слова: S-производные 1,2,4-триазол-3-тионов, острая токсичность, взаимосвязь "строение - токсичность".

AN ACUTE TOXICITY OF SOME S-SUBSTITUTED OF 5-(HETERYL)-2H-1,2,4-TRIAZOLES-3-THIONE AND 5-(HETERYL)-4-ARYL-4H-1,2,4-TRIAZOLES-3-THIONE

O.V. Morozova

Abstract. In recent years, has rapidly increased number of publications of the domestic and foreign scientists, devoted to the study of synthetic and biological properties of 1,2,4-triazoles-3-thiones derivatives. Literary sources indicate that derivatives of such heterocyclic system belong to the class of low-toxic or nearly non-toxic compounds. A key stage in search of the biologically active structures is research of the acute toxicity of new molecules. An interest causes the results summarizing of new experimental facts towards the acute toxicity research of the S-substituted of 5-(heteryl)-2H-1,2,4-triazoles-3-thiones and 5-(heteryl)-4-aryl-4H-1,2,4-triazoles-3-thiones.

Keywords: S-derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiones, acute toxicity, the relationship "structure - toxicity."

Zaporozhye State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №1 (47).-P.184-186.

Надійшла до редакції 06.03.2014

Рецензент – проф. М.К. Братенко

© О.В. Морозова, 2014