



D. M. Danilchenko, V. V. Parchenko

Acute toxicity of 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: Acute Toxicity, 1,2,4-triazoles, Activity, LD₅₀.

Aim of our work was the further exploration of the new 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives' acute toxicity, setting some patterns of alkyl substituents influence by the Sulfur atom on the acute toxicity.

Research materials and methods. In this study we used first time synthesized 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. Acute toxicity was conducted on white rats weighing 160–250 g, which were injected once intraperitoneally with the investigated substances. The rats were received from the nursery of the Pharmacology and Toxicology Institute of Ukraine Medical Sciences Academy. The animals were kept on a standard diet with natural light mode “day-night”.

Results and their discussion. After the acute toxicity studies in a group of 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole 3-alkyl derivatives it was found that among all studied structures the most toxic was **2e**, LD₅₀ of which was 263 mg/kg, and the least toxic compound was **2a**, LD₅₀ of which was 1570 mg/kg, that belongs to the V toxicity class. After comparing the acute toxicity of well-known antimycotic agent fluconazole with the studied compounds it can be argued that most compounds are less toxic than the comparison drug fluconazole with the index of LD₅₀ >320 mg/kg.

It was found that the transition in a group from butyl to decyl, octyl, ventyl, propyl, nonyl and heptyl substituents in the molecule of 3-alkylthio 5-(furan-2-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole is accompanied by the toxicity increasing. Speaking about the 5-(2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole 3-alkylthio derivatives we can find that this dependence is observed in a number from propyl, pentyl, nonil, butyl, heksyl, octyl and heptyl hydrocarbon chains.

Conclusions. The investigated 3-alkylthio 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole derivatives belong to the IV-V toxicity class. The toxicity of 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole alkyl derivatives varies depending on the hydrocarbon substituents, so the presence of 3-heptylthiol substituent in the C₃ atom at 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole leads to the toxicity increase. Introduction of 3-butylthiol to the molecule of 5-(furan-2-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole, and the 3-propylthiol substituents in the 5-(2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole results the formation of lowest acute toxicity.

Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 101–104

Гостра токсичність алкілпохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Д. М. Данільченко, В. В. Парченко

Мета роботи – детально дослідити гостру токсичність нових алкілпохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів, встановити деякі закономірності впливу алкільних замісників по атому Сульфуру на показники гострої токсичності відповідних сполук.

Матеріали та методи. У дослідженнях використані вперше синтезовані похідні 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону. Оцінювання гострої токсичності здійснено на білих щурах масою 160–250 г, яким одноразово внутрішньочеревинно вводили досліджувані речовини. Щурів отримали з розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України. Тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування, при природному світловому режимі «день – ніч».

Результати. Після завершення експериментальних досліджень гострої токсичності в ряду 3-алкілтіопохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу встановили, що найтоксичнішою сполукою серед досліджуваних виявилась сполука **2e**, LD₅₀ якої становила 263 мг/кг, а найменш токсичною – сполука **2a**, LD₅₀ котрої становить 1570 мг/кг, що належить до V класу токсичності сполук. Порівнюючи гостру токсичність відомого антимікотичного засобу флуконазолу з досліджуваними сполуками, можна стверджувати: більшість сполук, що досліджували, менш токсичні, ніж препарат порівняння флуконазол із показником LD₅₀ >320 мг/кг.

Встановили, що при переході в ряду від бутильного до децильного, октильного, вентиляного, пропільного, нонільного та гептильного замісників у молекули 3-алкілтіо 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу зростає токсичність. Що ж стосується молекули 3-алкілтіопохідних 5-(2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу, то ця залежність спостерігається в ряду від пропільного, пентильного, нонільного, бутильного, гексильного, октильного та гептильного вуглеводневих ланцюгів.

Висновки. Досліджувані похідні 3-алкілтіо 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу належать до сполук із IV–V класом токсичності. Токсичність 3-алкілпохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу варіюється залежно від вуглеводневих замісників. Так, наявність 3-гептилтіольного замісника за C₃ атомом 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу призводить до зростання їхньої токсичності. Введення до молекули 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу 3-бутилтіольного, а до 5-(2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазолу 3-пропілтіольного замісників призводить до формування найнижчих показників гострої токсичності.

Ключові слова: гостра токсичність, 1,2,4-тріазолі, активність, LD₅₀.

Zaporizhkyi medychny journal. – 2016. – №5 (98). – С. 101–104

Острая токсичность алкилпроизводных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов

Д. М. Данильченко, В. В. Парченко

Цель работы – детально исследовать острую токсичность новых алкилпроизводных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов, установить некоторые закономерности влияния алкильных заместителей по атому Сульфура на показатели острой токсичности соответствующих соединений.

Материалы и методы. В исследованиях использованы впервые синтезированные производные 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов. Оценка острой токсичности была проведена на белых крысах массой 160–250 г, которым

однократно внутрибрюшинно вводили исследуемые вещества. Крысы были получены из питомника Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. Животные содержались на стандартном рационе питания, при естественном световом режиме «день – ночь».

Результаты. После завершения экспериментальных исследований острой токсичности в ряду 3-алкилтиопроизводных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола было установлено, что самым токсичным соединением среди исследуемых оказалась соединение **2e**, LD₅₀ которого составила 263 мг/кг, а наименее токсичным было соединение **2a**, LD₅₀ которого составила 1570 мг/кг, что относится к V классу токсичности. Сравнивая острую токсичность известного антимикотического средства флуконазола с исследуемыми соединениями, можно утверждать, что большинство исследуемых соединений менее токсичны, нежели препарат сравнения флуконазол с показателем LD₅₀ >320 мг/кг.

Мы установили, что при переходе в ряду от бутильного к децильному, октильному, вентильному, пропильному, нонильному и гептильному заместителям в молекуле 3-алкилтио 5-(фуран-2-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола растёт токсичность. Что же касается молекулы 3-алкилтиопроизводных 5-(2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола, то эта же зависимость наблюдается в ряду от пропильной, пентильной, нонильной, бутильной, гексильной, октильной и гептильной углеводородных цепей.

Выводы. Исследуемые производные 3-алкилтио 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола принадлежат к соединениям IV–V класса токсичности. Токсичность 3-алкилтиопроизводных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола варьируется в зависимости от углеводородных заместителей. Так было выявлено, что при наличии 3-гептилтиольного заместителя по C₃ атому 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола приводит к росту токсичности. Введение в молекулу 5-(фуран-2-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола 3-бутилтиольного, а в молекуле 5-(2-метилфуран-3-ил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазола включение 3-пропилтиольного заместителя приводит к наименьшим показателям острой токсичности.

Ключевые слова: острая токсичность, 1,2,4-триазолы, активность, *re*LD₅₀.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 101–104

Introduction. A significant contribution to the development of modern chemistry of heterocyclic compounds have scientific achievements of domestic scientists, who are engaged in the research of 1,2,4-triazole system for many years. The 1,2,4-triazole core is the study object of a wide scientists circle due to a number of unique properties. Modeling the 1,2,4-triazole heterocycle by attaching different functional substituents results the formation of promising compounds, new “libraries” for further chemical reactions, the study of biological properties, different patterns installation. Scientific publications demonstrate the relevance and perspective of 1,2,4-triazole derivatives study which contain the remains of furan heterocyclic system and amino groups as typical substituents. The authors convincingly demonstrated that an active “symbiosis” of 1,2,4-triazole, furan and amino groups in one molecule has positive effect on the new compounds’ properties.

The vast experience of domestic scientists is an evidence of absolute necessity and obvious perspective for further research of these derivatives. The bright example of a typical functional substituents successful combination in one molecule is a new domestic drug “Tryfuzol”, which is now widely used in veterinary practice. Previously was noted [1] that further testing of new 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives is important to have theoretical and practical significance.

The purpose of our work was the further exploration of the new 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives’ acute toxicity, setting some patterns of alkyl substituents influence by the Sulfur atom on acute toxicity.

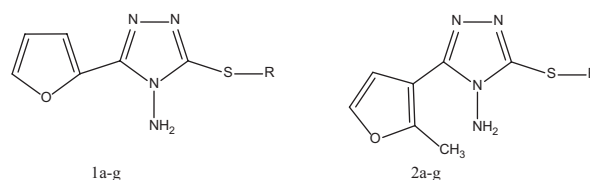
Research materials and methods

In this study we used first time synthesized 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione derivatives (Table 1).

Acute toxicity assessment was conducted on white rats weighing 160–250 g, which were injected once intraperitoneally with the investigated substances. The rats were received from the nursery of the Pharmacology and Toxicology Institute of Ukraine Medical Sciences Academy. The animals were kept on a standard diet with natural light mode “day – night” [2,3].

Table 1

5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione derivatives



№	Compound	R	LD ₅₀ ±S _{LD50*} mg/kg
1	1a	C ₃ H ₇	834±81
2	2a	C ₃ H ₇	1570±270
3	1b	C ₄ H ₉	1131±89
4	2b	C ₄ H ₉	450±35
5	1c	C ₅ H ₁₁	842±142
6	2c	C ₅ H ₁₁	1245±197
7	2d	C ₆ H ₁₃	357±43
8	1d	C ₇ H ₁₅	514±292
9	2e	C ₇ H ₁₅	263±26
10	1e	C ₈ H ₁₇	898±71
11	2f	C ₈ H ₁₇	314±55
12	1f	C ₉ H ₁₉	726±231
13	2g	C ₉ H ₁₉	525±51
14	1g	C ₁₀ H ₂₁	900±108

The study was conducted on the basis of “Pharmacological agents preclinical safety evaluation rules (GLP)” [4,6].

In the acute toxicity study each investigated compound was taken in the four doses range, each dose was tested in 2 animals [5]. Follow-up term was 14 days, during which we studied the nature and duration of intoxication symptoms, death dates and the number of dead animals from each dose [6].

Results and their discussion

After the acute toxicity studies in a group of 5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazole 3-alkyl derivatives it was found that among the all studied structures the most toxic was **2e**, LD₅₀ of which was 263 mg/kg, and the least toxic

“Structure – acute toxicity” dependence

№	Substituent by C ₃ Carbon atom of 1,2,4-triazole	Substituent by C ₃ Carbon atom of 1,2,4-triazole	Activity	Substituent by C ₃ Carbon atom of 1,2,4-triazole	Substituent by C ₃ Carbon atom of 1,2,4-triazole
	R	R		R	R
1		C ₇ H ₁₅		C ₇ H ₁₅	
2		C ₉ H ₁₉		C ₉ H ₁₉	
3		C ₃ H ₇		C ₆ H ₁₃	
4		C ₅ H ₁₁		C ₄ H ₉	
5		C ₈ H ₁₅		C ₉ H ₁₉	
6		C ₁₀ H ₂₁		C ₅ H ₁₁	
7		C ₄ H ₉		C ₃ H ₇	

compound was **2a**, LD₅₀ of which was 1570 mg/kg, that belongs to the V toxicity class [3].

For a more in-depth acute toxicity analysis we compared the LD₅₀ test substances with the acute toxicity of well-known drugs. It is known that LD₅₀ of anticancer drug Anastrozole is >50 mg/kg [7], which exceeds the compound **2e** by the toxicity in 5 times, dapiprazole's LD₅₀ is in the range 1189–2100 mg/kg [7], which is comparable to the toxicity of the compounds **1b**, **2a**, **2c**.

After comparing the acute toxicity of well-known antimycotic agent fluconazole with the studied compounds it can be argued that most of compounds are less toxic than the comparison drug fluconazole with the index of LD₅₀ >320 mg/kg.

Having analyzed the chemical structure of these 1,2,4-triazole derivatives, some dose–acute toxicity patterns were found (Table 2).

So the transition from the furan-2-yl substituent in the C₅ Carbon atom to the 2-methylfuran-3-yl substituent in alkyl thio derivatives with the propyl (**1a**, **2a**) and pentyl (**1c**, **2c**) substituents results the toxicity decrease.

In the transition from furan-2-yl substituent at the C₅ Carbon atom to the 2-methylfuran-3-yl substituent in alkyl thio derivatives with the butyl (**1b**, **2b**), heptyl (**1d**, **2e**), octyl (**1e**, **2f**) and nonyl (**1f**, **2g**) substituents shows the growth of acute toxicity.

It was found that the transition in a group from butyl to decyl,

octyl, ventyl, propyl, nonyl and heptyl substituents in the molecule of 3-alkylthio 5-(furan-2-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole is accompanied by the toxicity increasing.

Speaking about the 5-(2-methylfuran-3-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole 3-alkylthio derivatives we can find that this dependence is observed in a number from propyl, pentyl, nonyl, butyl, heptyl, octyl and heptyl hydrocarbon chains.

Conclusions

1. The investigated 3-alkylthio 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole derivatives belong to the IV–V toxicity class and their LD₅₀ ranges from 263 mg/kg to 1570 mg/kg.

2. The toxicity of 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole alkyl derivatives varies depending on the hydrocarbon substituents, so the presence of 3-heptylthiol substituent in the C₃ atom at 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole leads to the toxicity increase.

3. Introduction of 3-butylthiol to the molecule of 5-(furan-2-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole, and the 3-propylthiol substituents in the 5-(2-methylfuran-3-yl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole results the formation of lowest acute toxicity (1131 mg/kg and 1570 mg/kg, respectively).

Conflicts of Interest: authors have no interest conflicts to declare.

References

- Danilchenko, D. M., Parchenko, V. V., Panasenکو, O. I., & Knysh, Ye. H. (2016). Fizyko-khimichni vlastyosti deiakykh alkilpokhidnykh 4-amino-5-(furan-2-il, 2-metylfuran-3-il)-1,2,4-triazol-3-tioliv [Physical and chemical properties of some 4-amino-5-(furan-2-yl, 2-metylfuran-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(20), 12–17. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.61476.
- Sidorov, K. K. (1973). O klassifikacii toksichnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya [About the poison toxicity classification in parenteral administration methods]. *Toksikologiya novykh promyshlennykh veshchestv*, 13, 45–71. [in Russian].
- Stefanov, O. V. (Ed) (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Drugs preclinical studies: methodical recommendations]*. Kyiv: Avicena. [in Ukrainian].
- Burov, Yu. V., Berezovskaya, I. V., Zolotareva, T. I., & Kinzirkij, A. S. (1992). Pravila doklinicheskoy ocenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv (GLP) [Preclinical safety evaluation of pharmacological remedy]. *Rukovodyashij normativnyj dokument*. Moscow. [in Russian].
- Prozorovskiy, 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].
- Pruglo, Ye. S., Salionov, V. O., Panasenکو, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015). Doslidzhennia hostroi toksychnosti natrij 2-(4-metyl-5-(tiofen-2-il)-4-N-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatu, shcho proiavljaie aktoprotektornu diiu [The research of an acute toxicity of sodium 2-(4-methyl-5-(2-tiofen-2-il)-4-h-1,2,4-triazol-3-iltio)acetate, that shows the actoprotective effect]. *Odeskyi medychnyj zhurnal*, 1(147), 17–21. [in Ukrainian].
- Pruglo, Ye. S., Panasenکو, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015). Hostra toksychnist pokhidnykh 5-tiozamishchenykh 3-(5-bromfuran-2-il)-4-etyl-(4N)-1,2,4-triazolu [The acute toxicity of 5-thio-substituted 3-(5-bromofuran-2-yl)-4-ethyl-(4H)-1,2,4-triazole derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(18), 88–93. doi: http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45112. [in Ukrainian].



Information about the authors:

Danilchenko D. M., Aspirant, The Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: danilchenko-dmitriy@mail.ru.

Parchenko V. V., Dr.hab., Associate Professor of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Данільченко Д. М., очний аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: danilchenko-dmitriy@mail.ru.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Данильченко Д. М., очный аспирант каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: danilchenko-dmitriy@mail.ru.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, профессор каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Поступила в редакцию 07.10.2016 г.