




---

<b>JOURNAL</b>	International Academy Journal Web of Scholar
<b>p-ISSN</b>	2518-167X
<b>e-ISSN</b>	2518-1688
<b>PUBLISHER</b>	RS Global Sp. z O.O., Poland
<b>ARTICLE TITLE</b>	КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ 5-ФЕНЕТИЛ-4-R-3-ТІО(АМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ ЗАВДЯКИ GUSAR-ONLINE ПРОГНОЗУ
<b>AUTHOR(S)</b>	Ігнатова Т. В., Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г.
<b>ARTICLE INFO</b>	Ignatova T. V., Frolova Yu. S., Kaplaushenko A. H. (2020) Computer Providing of Acute Toxicity of Derivatives 5-Phenethyl-4-R-3-Thio(Amino) 1,2,4-Triazole by GUSAR-Online. International Academy Journal Web of Scholar. 7(49). doi: 10.31435/rsglobal_wos/30092020/7185
<b>DOI</b>	<a href="https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/30092020/7185">https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/30092020/7185</a>
<b>RECEIVED</b>	28 July 2020
<b>ACCEPTED</b>	09 September 2020
<b>PUBLISHED</b>	14 September 2020
<b>LICENSE</b>	 This work is licensed under a <b>Creative Commons Attribution 4.0 International License</b> .

---

# КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ 5-ФЕНЕТИЛ-4-R-3-ТІО(АМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ ЗАВДЯКИ GUSAR-ONLINE ПРОГНОЗУ

*Ігнатова Т. В., заочний аспірант кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету, Запоріжжя, Україна*

*Фролова Ю. С., PhD, асистент кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету, Запоріжжя, Україна*  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3995-5088>

*Каплаушенко А. Г., д. фарм. н., професор, завідувач кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету, Запоріжжя, Україна*  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3704-5539>

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_wos/30092020/7185](https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/30092020/7185)

---

## ARTICLE INFO

**Received:** 28 July 2020

**Accepted:** 09 September 2020

**Published:** 14 September 2020

## KEYWORDS

1,2,4-triazole,  
GUSAR-online,  
acute toxicity.

## ABSTRACT

An important step in the development of a new drug is the prediction of its toxicity by computer screening using the program GUSAR-online.

The purpose of this work is an online prediction of acute toxicity among new derivatives of 5-phenethyl-4-R-3-thio(amino) 1,2,4-triazoles.

Computer prediction of acute toxicity of 5-phenethyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole derivatives was performed according to the structural formulas of the compounds in the online version of the GUSAR-online program.

GUSAR-online prediction for 5-phenethyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole derivatives was performed during the research. It was found that the average lethal dose of LD<sub>50</sub> is from 56.1 to 2396.0 mg / kg. Based on this, all compounds are low-toxic and virtually non-toxic substances.

---

**Citation:** Ignatova T. V., Frolova Yu. S., Kaplaushenko A. H. (2020) Computer Providing of Acute Toxicity of Derivatives 5-Phenethyl-4-R-3-Thio(Amino) 1,2,4-Triazole by GUSAR-Online. *International Academy Journal Web of Scholar*. 7(49). doi: 10.31435/rsglobal\_wos/30092020/7185

---

**Copyright:** © 2020 Ignatova T. V., Frolova Yu. S., Kaplaushenko A. H. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

---

**Вступ.** Ядро 1,2,4-триазолу визиває зацікавленість вчених багатьох країн. Вчені Запорізького державного медичного університету не є виключенням. Особливістю даного гетероциклу є те, що він проявляє досить широкий спектр біологічної активності [1-3] на ряду з низькими показниками токсичності [4-6].

Важливим етапом створення нового лікарського засобу є прогнозування його токсичності шляхом здійснення комп'ютерного скринінгу. До числа комп'ютерних програм, за допомогою яких можна прогнозувати гостру токсичність сполук, відноситься програма GUSAR-online (General Unrestricted Structure-Activity Relationships), яка до того ж дозволяє давати кількісну оцінку залежності «структура-активність» і «структура-властивість» [7-8].

Саме тому **метою даної роботи** є онлайн-прогноз гострої токсичності серед нових похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-триазолів для відбору найперспективніших сполук і подальшого синтезу.

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єктом дослідження було обрано похідні 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу (табл. 1). Нами проведено прогнозування гострої токсичності похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу за допомогою програми GUSAR-online з метою відсіювання потенційно токсичних речовин як неперспективних об'єктів експериментального фармакологічного скринінгу. Комп'ютерний прогноз гострої токсичності похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу здійснено за структурними формулами сполук в інтернет-версії програми GUSAR-online [9]

Онлайн прогноз проведено для 36 сполук похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу.

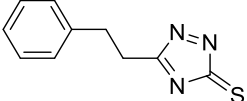
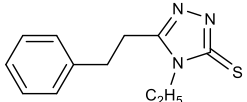
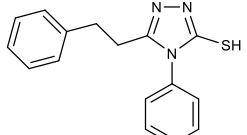
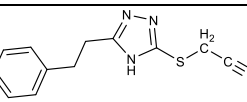
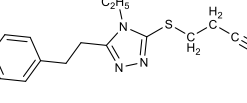
**Результати дослідження.** Згідно з отриманими результатами GUSAR-online прогнозу, для тестованих похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу середня летальна доза LD<sub>50</sub> становить при введенні: внутрішньобрюшинно - від 124,2 до 919,2 мг/кг, внутрішньовенно - від 56,1 до 384,5 мг/кг, перорально – від 332,9 до 1910,0 мг/кг і підшкірно - від 287,4 до 2396,0 мг/кг.

Всі сполуки відносяться до малотоксичних і практично нетоксичних речовин, що відповідає 4 і 5 класу токсичності за класифікацією К. К. Сідорова і за класифікацією ОЕСД [13].

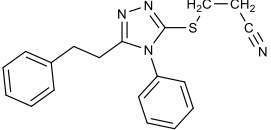
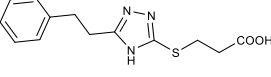
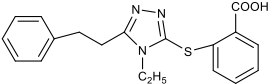
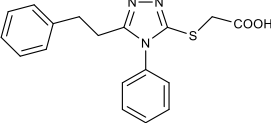
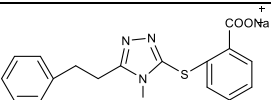
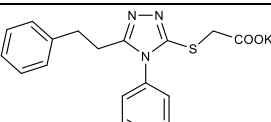
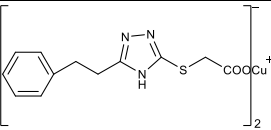
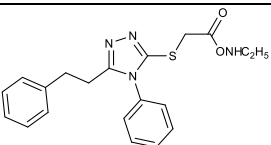
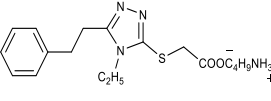
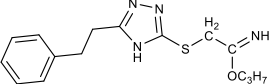
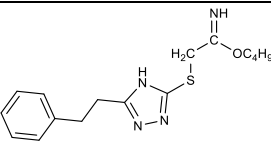
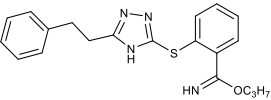
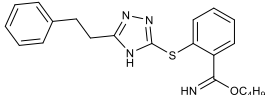
Аналіз результатів GUSAR-online прогнозу дозволив виділити найбільш і найменш токсичні похідні 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Згідно з даними прогнозу, найбільш токсична сполука при внутрішньобрюшинному введенні є 5-фенетил-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіон (1), при внутрішньовенному – 5-фенетил-4-феніл-3-пропілтіо-1,2,4-тріазол (22), при пероральному - 2-[[5-фенетил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето)]нітрил (4), при підшкірному – 5-фенетил-4Н-3-метилтіо-1,2,4-тріазол (19). Найменш токсичними є сполуки при внутрішньобрюшинному введенні є 3-[5-фенетил-4Н-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]пропанова кислота (7), при внутрішньовенному – етанамоніум 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (13), при пероральному – 2-[5-фенетил-4Н-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]бензойна кислота (8), при підшкірному – бутил 2-[[5-фенетил-4Н-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]ацет]імідат (16).

Підсумовуючи вищесказане, можна сказати, що найбільш токсичними є тіони, нітрили та алкіл похідні 5-фенетил-4-*R*-3-тіо-1,2,4-тріазолу, а найменш токсичними – кислоти, солі та ацетімідати 5-фенетил-4-*R*-3-тіо-1,2,4-тріазолу.

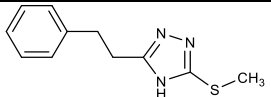
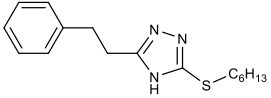
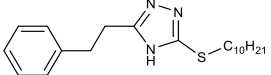
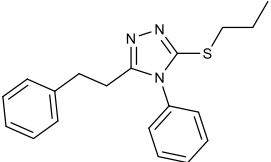
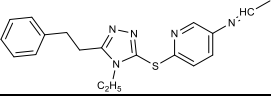
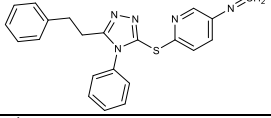
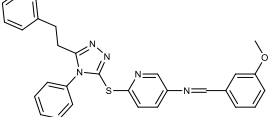
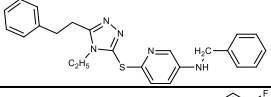
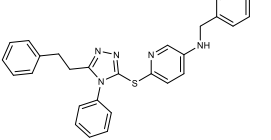
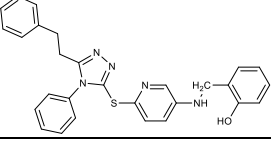
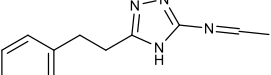
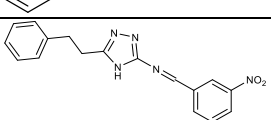
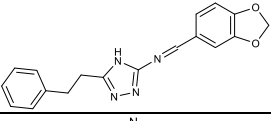
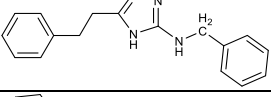
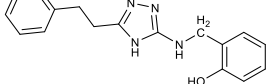
Таблиця 1. Прогнозування гострої токсичності похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу за допомогою GUSAR-online прогнозу на щурах

Номер сполуки	Формула сполуки	LD <sub>50</sub> внутрішньобрюшинно, мг/кг	LD <sub>50</sub> внутрішньовенно, мг/кг	LD <sub>50</sub> перорально, мг/кг	LD <sub>50</sub> підшкірно, мг/кг	Клас токсичності
1	2	3	4	5	6	7
1		124,200	135,300	827,400	503,300	4
2		207,400	82,530	533,500	322,300	4
3		366,300	103,100	828,800	321,300	4
4		285,700	123,500	332,900	400,100	4
5		356,900	64,700	435,500	586,000	4

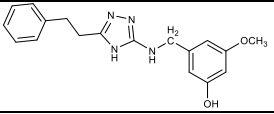
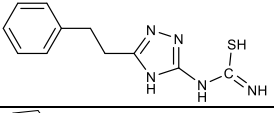
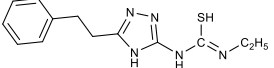
Продовження таблиці 1.

1	2	3	4	5	6	7
6		397,600	87,420	941,900	492,900	4
7		919,200	222,000	1152,000	733,500	4
8		218,400	351,200	1910,000	969,500	4
9		786,900	79,520	603,500	604,000	4/5
10		437,600	154,700	1135,000	1217,000	4-5
11		447,100	150,200	960,200	481,800	4
12		362,100	124,100	763,900	1028,000	4
13		384,500	384,500	384,500	384,500	4-5
14		364,500	364,500	364,500	364,500	4-5
15		748,100	88,510	951,700	1045,000	4-5
16		658,000	85,940	966,600	2396,000	4-5
17		714,400	74,000	1421,000	1607,000	4-5
18		608,400	70,360	1495,000	1400,000	4-5

Продовження таблиці 1.

1	2	3	4	5	6	7
19		257,400	121,900	590,500	287,400	4-5
20		608,400	70,360	1495,000	1400,000	4-5
21		498,900	73,650	605,200	831,700	4-5
22		484,600	56,140	783,200	490,600	4
23		333,200	98,400	482,500	2145,000	4-5
24		432,600	88,860	959,700	480,600	4
25		895,000	148,100	965,100	1450,000	4-5
26		552,900	85,580	1199,000	1416,000	4-5
27		523,300	135,300	775,000	936,000	4-5
28		478,800	144,700	808,600	1080,000	4
29		162,300	81,440	1128,000	428,900	4
30		360,300	124,800	471,600	671,600	4
31		386,900	88,840	1392,000	840,500	4
32		328,700	89,250	709,800	540,500	4
33		370,700	116,400	591,500	855,700	4

Продовження таблиці 1.

1	2	3	4	5	6	7
34		382,500	96,240	744,600	1845,000	4
35		277,900	118,500	1147,000	301,000	4
36		357,000	73,610	478,800	356,300	4

**Висновки.** В ході наукового дослідження проведено GUSAR-online прогнозування для похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Встановлено, що середня летальна доза LD<sub>50</sub> становить при введенні: внутрішньовенно – від 124,2 до 919,2 мг/кг, внутрішньовенно – від 56,1 до 384,5 мг/кг, перорально – від 332,9 до 1910,0 мг/кг і підшкірно – від 287,4 до 2396,0 мг/кг. Виходячи з цього, всі сполуки відносяться до малотоксичних і практично нетоксичних речовин, що відповідає 4 і 5 класу токсичності за класифікацією К. К. Сідорова і за класифікацією ОЕСД.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гепатопротекторна активність похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять за С5 атомом вуглецю гідрокси(феніл)метильний замісник / А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 3 (56). С. 10–15.
2. Hulina Yu. S., Kaplaushenko A. G. Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazole-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*. 2018. V. 1, Iss. 10. P. 26–30.
3. Георгиевский Г. В. Биологическая активность производных 1,2,4-триазола. *Фармаком*. 2006. № 3. С. 27-31.
4. Design and synthesis of some novel 1,2,4-triazole-3-yl-mercapto derivatives as potential anti-candida agents / A.-I. Pricopie, L. Vlase, A. Pîrnău, et al. *Farmacia*. 2018. Vol. 66, Iss. 6. P. 948-958.
5. Synthesis and antitumor activities of new N-(5-benzylthiazol-2-yl)-2-(heteryl-5-ylsulfanyl)-acetamides / Y. V. Ostapiuk, D. A. Frolov, R. Y. Vasylyschyn, et al. *Biopolymers and Cell*. 2018. Vol. 34, Iss. 1. P. 59-71.
6. Гостра токсичність 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних / М. О. Щербак, І. Ф. Беленічев, А. В. Абрамов, та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 3. С. 63–66
7. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3 (19). С. 57–60.
8. Гостра токсичність, антигіпоксична з термопротекторними властивостями і проти ішемічна активність морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лук'янчук, О. І. Панасенко та ін. *Фармац. журн.* 2010. № 1. С. 62–65.
9. Каплаушенко А. Г. Взаємозв'язок між гострою токсичністю й дослідженими видами фармакологічної активності 4-моно- й 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону та їх S-похідних. *Запорозж. мед. журн.* 2010. № 4. С. 80–82.
10. Карпова Е.М. Сравнительное изучение острой токсичности натриевой и алюминиевой солей хондроитина сульфата in silico и in vivo. *Фундаментальные исследования*. 2013. №9. С. 243–246.
11. Терах Е. И., Просенко А. Е. Прогноз физико-химических свойств и фармакологических эффектов у 2,6-ди-трет-бутилзамещенных тио(амино)алкилфенолов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2012. №2. С. 14–19.
12. GUSAR-online [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>.
13. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. *Химико-токсикологический журнал*. 2003. Т.37. №3. С. 32–34.