



# Комп'ютерне прогнозування токсичності нових S-алкіл похідних 1,2,4-тріазолу

В. В. Кальченко<sup>В,С,Д</sup>, Р. О. Щербина<sup>А,Е,Ф</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

Похідні 1,2,4-тріазолу мають різноманітні біологічні властивості, як-от протимікробна, протиракова й антиоксидантна, і тому викликають значний науковий інтерес. Інтеграція 2-бром-4-флуорофенільного фрагмента у структуру тріазолу може суттєво посилити ці властивості. Втім, оцінювання токсичності цих сполук залишається критично важливим аспектом на шляху до їх практичного застосування. Щоб зменшити тривалість експериментальних досліджень і витрати на них, активно використовують методи QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship). За допомогою цих методів можна прогнозувати токсичність на основі молекулярної будови сполук.

**Мета роботи** – оцінити токсичність нових S-похідних 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів за допомогою методу QSAR, зокрема для прогнозування параметрів гострої токсичності ( $LD_{50}$ ), а також визначити вплив різних радикалів на токсичність цих сполук.

**Матеріали і методи.** Об'єкти віртуального дослідження – похідні 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів, які дослідили на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Для дослідження токсичності використали метод найближчих сусідів, реалізований за допомогою програми Toxicity Estimation Software Tool (TEST). Прогноз летальної дози ( $LD_{50}$ ) для щурів ґрунтується на структурній схожості досліджених сполук із відомими речовинами, для яких доступні експериментальні результати визначення токсичності.

**Результати.** Згідно з результатами QSAR-аналізу, структурні зміни S-похідних 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів суттєво впливають на прогнозовану токсичність. Основний чинник, що впливає на зміну значень  $LD_{50}$  – варіації радикалів у п'ятому положенні тріазольного циклу.

**Висновки.** Результати дослідження показали, що токсичність нових S-алкіл похідних тріазол-3-тіолів залежить від типу алкільного залишку. Сполуки з пропілними до гептильних фрагментами мають підвищену токсичність, а похідні з тіольними, октильними, нонільними та децильними залишками характеризуються низькою токсичністю.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, QSAR, токсичність, прогнозування.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2024. Т. 17, № 3(46). С. 253-256

## Computer prediction of toxicity of new S-alkyl derivatives of 1,2,4-triazole

V. V. Kalchenko, R. O. Shcherbina

1,2,4-Triazole derivatives are of researchers' significant interest due to their diverse biological properties, such as antimicrobial, anti-inflammatory, anticancer, and antioxidant activities. The integration of a 2-bromo-4-fluorophenyl fragment into the triazole structure can significantly enhance these activities. However, the evaluation of the toxicity of such compounds remains a critically important aspect for their practical application. To reduce the time and cost of experimental studies, QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) methods are actively used, allowing the prediction of toxicity based on the molecular structure of compounds.

**Aim of the study.** To assess the toxicity of new S-derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-R-1,2,4-triazol-3-thiols using the QSAR method, specifically to predict acute toxicity parameters ( $LD_{50}$ ), and to determine the influence of different (length) radicals on the toxicity of these compounds.

**Materials and methods.** The objects of the virtual study were derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazol-3-thiols. They were evaluated at the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. The toxicity assessment was conducted using the nearest neighbor method via the Toxicity Estimation Software Tool (TEST). The prediction of the lethal dose ( $LD_{50}$ ) for rats was based on the structural similarity of the studied compounds with known substances, for which experimental toxicity data are available.

### ARTICLE INFO



UDC 547.792:615.31.099]-047.72:004  
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.312927

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):253-256

Keywords: 1,2,4-triazole, QSAR, toxicity, prediction.

\*E-mail: rscherbina@gmail.com

Received: 11.09.2024 // Revised: 30.09.2024 // Accepted: 08.10.2024

**Results.** The conducted QSAR analysis demonstrated that structural changes in S-derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazol-3-thiols significantly affect the predicted toxicity. The primary factor influencing the changes in LD<sub>50</sub> values is the variation of radicals at the 5th position of the triazole ring.

**Conclusions.** The results of the study showed, that the toxicity of new S-alkyl derivatives of triazol-3-thiols depends on the type of alkyl substituent. Compounds with propyl to heptyl fragments exhibit increased toxicity, while derivatives with thiol, octyl, nonyl, and decyl residues are characterized by lower toxicity.

**Keywords:** 1,2,4-triazole, QSAR, toxicity, prediction.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):253-256**

Методи QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) – перспективний і вірогідний інструмент для прогнозування токсичності хімічних сполук, що дає змогу значно зменшити витрати на експериментальні дослідження. В найновіших дослідженнях показано успішне застосування QSAR-моделей для прогнозування гепатотоксичності, кардіотоксичності та нейротоксичності, у тому числі сполук на основі тріазолу [1,2,3].

Похідні 1,2,4-тріазолу викликають особливий науковий інтерес завдяки притаманним їм біологічним властивостям, зокрема йдеться про протимікробну, протизапальну, протипухлинну й антиоксидантну активності. Введення 2-бromo-4-флуорофенільного фрагмента до структури тріазолу може істотно поліпшити ці властивості. Однак критично важливим аспектом залишається оцінювання токсичності таких сполук, що є ключовим чинником для їх практичного застосування у майбутньому [4,5,6,7].

## Мета роботи

Оцінити токсичність нових S-похідних 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів за допомогою методу QSAR, зокрема для прогнозування параметрів гострої токсичності (LD<sub>50</sub>), а також визначити вплив різних радикалів на токсичність цих сполук.

## Матеріали і методи дослідження

Для оцінювання токсичності сполук застосували метод найближчих сусідів, реалізований за допомогою програмного забезпечення Toxicity Estimate Software Tool

(TEST). Цей підхід дає змогу прогнозувати летальну дозу (LD<sub>50</sub>) для шурів на основі схожості хімічної структури досліджуваної сполуки з відомими речовинами, для яких доступні експериментальні результати визначення токсичності [8,9,10].

Метод передбачає оцінювання токсичності за середнім значенням трьох найближчих за структурою хімічних сполук із навчальної вибірки. Програма TEST зіставляє структуру речовини, яку вивчають, з аналогами з бази даних та обчислює коефіцієнт подібності (Similarity Coefficient, SC), який коливається від 0 (сполуки не схожі) до 1 (абсолютна схожість) [11,12].

LD<sub>50</sub> (летальна доза 50 %) – відомий показник токсичності, що визначає дозу речовини (у мг/кг або моль/кг), яка спричиняє загибель 50 % піддослідних шурів. Для прогнозування цього показника TEST використовує до п'яти найближчих аналогів із коефіцієнтом SC ≥ 0,5.

Для ідентифікації аналогів програмне забезпечення TEST у своїй базі даних знаходить сполуки з максимально схожою структурою. Коефіцієнт подібності (SC) визначає, наскільки досліджена речовина схожа на відомі сполуки, для яких є експериментальні дані. Прогнозування LD<sub>50</sub> відбувається на підставі даних про токсичність найближчих аналогів; утіліта здійснює прогноз для речовини, яку аналізують, враховуючи коефіцієнт подібності [13].

Як об'єкт дослідження визначено S-похідні 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів (рис. 1). Здійснили прогнозування гострої токсичності за допомогою програми TEST для відкидання потенційно токсичних

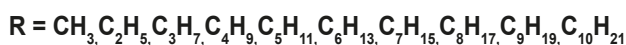
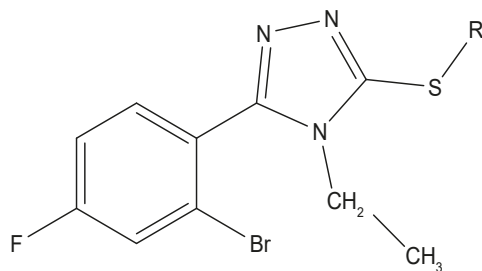


Рис. 1. Загальна формула досліджених сполук 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолу та його S-алкіл похідних.

Таблиця 1. Результати QSAR-аналізу LD<sub>50</sub> для похідних 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів

№	LD <sub>50</sub> (шури, пероральне введення), mg/kg	LD <sub>50</sub> (шури, пероральне введення), mol/kg	Similarity Coefficient	LC <sub>50</sub> ( <i>Daphnia magna</i> ), Log <sub>10</sub> , mol/L	LC <sub>50</sub> ( <i>Daphnia magna</i> ), mg/L
1	1151,54	2,42	0,79–0,88	4,44	11,06
2	717,78	2,64	0,59–0,70	4,44	11,58
3	749,62	2,64	0,62–0,76	4,44	12,09
4	781,47	2,64	0,63–0,78	4,44	12,61
5	559,66	2,81	0,65–0,79	4,44	13,12
6	581,58	2,81	0,65–0,79	4,44	13,63
7	891,26	2,64	0,66–0,79	4,44	14,15
8	923,62	2,64	0,66–0,78	4,44	14,66
9	1235,33	2,53	0,67–0,77	4,44	15,17
10	1277,16	2,53	0,69–0,76	4,44	15,69
11	1674,57	2,42	0,68–0,74	4,44	16,20

речовин як неперспективних об'єктів експериментального фармакологічного скринінгу. Комп'ютерний прогноз гострої токсичності цих похідних здійснено за структурними формулами сполук у програмі TEST. Онлайн прогноз виконали для 11 сполук S-похідних 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів [14].

## Результати

За даними QSAR-аналізу встановили: зміни в структурі S-похідних 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів істотно впливають на їхню прогнозовану токсичність. Основний фактор, що визначає зміну значень LD<sub>50</sub>, – різні радикали у п'ятому положенні 1,2,4-тріазольного циклу (табл. 1).

## Обговорення

Згідно з результатами TEST прогнозування, для похідних 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів середня летальна доза LD<sub>50</sub> при введенні перорально становить при від 559,66 мг/кг до 1674,57 мг/кг.

У результаті аналізу даних TEST-прогнозу визначили найбільш і найменш токсичні похідні 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіолів. Так, відповідно до результатів прогнозування, найбільш токсичною сполукою при пероральному введенні є 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-5-(пентилтіо)-1,2,4-тріазол-3-тіол, а найменш токсичною – 5-(2-бromo-4-флуорофеніл)-4-етил-5-(децилтіо)-1,2,4-тріазол-3-тіол.

Під час дослідження встановили, що подовження алкільного ланцюга від метильного до гептильного фрагмента призводить до підвищення рівня токсичності. Разом із тим, сполуки, що містять у своїй структурі тіольний, октильний, нонільний і децильний залишки, характеризувалися низьким рівнем токсичності порівняно з рештою сполук алкільного ряду, який дослідили.

## Висновки

1. Токсичність нових S-алкіль похідних тріазол-3-тіолів залежить від алкільного залишку: сполуки з пропільним до гептильного фрагментом мають вищу токсичність, а тіольні, октильні, нонільні та децильні похідні характеризуються низькою токсичністю.

2. Токсичність загалом визначається базовою структурою молекули.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Кальченко В. В., аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0009-0008-2709-1148

Щербина Р. О., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0002-9742-0284

## Information about the authors:

Kalchenko V. V., PhD-student of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Shcherbina R. O., DSc, Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Gotsulya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential of some condensed derivatives of 1,2,4-triazole. J Fac Pharm Ankara Univ. 2022;46(2):308-21. doi: 10.33483/jfpau.971602
- Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. J Fac Pharm Ankara Univ. 2020;44(2):211-9. doi: 10.33483/jfpau.616116
- Karpun Y, Fedotov S, Khilkovets A, Karpenko Y, Parchenko V, Klochkova Y, et al. An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. Pharmacia. 2023;70(1):139-53. doi: 10.3897/pharmacia.70.e90783

4. Fedotov S, Gotculya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis and properties of a series of 3-alkylthio derivatives of 9-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazine. *Ankara Univ Eczacilik Fak Derg.* 2023;47(2):336-48. doi: [10.33483/jfpau.1180794](https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794)
5. Shcherbyna R, Kalchenko V, Kulish S, Salionov V, Morozova L, Nedorezaniuk N, et al. Synthesis, characterization, molecular docking studies of new alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Ceska Slov Farm.* 2023;72(4):190-200. English.
6. Skoryi M, Shcherbyna R, Salionov V. Synthesis and biological potential of 1,2,4-triazole derivatives with a 2-bromo-5-methoxyphenyl fragment. In: *Proceedings of the Scientific Conference. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; 2023.* p. 162-4.
7. Bouamrane S, Khaldan A, Alaqrbeh M, Sbali A, Ajana MA, Lakhlifi T, et al. Computational integration for antifungal 1,2,4-triazole inhibitors design: QSAR, molecular docking, molecular dynamics simulations, ADME/Tox, and retrosynthesis studies. *Chem Phys Impact.* 2024;8:100502. doi: [10.1016/j.chphi.2024.100502](https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100502)
8. Liu Z, Dang K, Gao J, Fan P, Li C, Wang H, et al. Toxicity prediction of 1,2,4-triazole compounds by QSTR and interspecies QSTR models. *Ecotoxicology Environ Saf.* 2022;242:113839. doi: [10.1016/j.ecoenv.2022.113839](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113839)
9. Safonov AA, Nosulenko IS. Antiradical activity of novel 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2021;14(2):162-6. doi: [10.14739/2409-2932.2021.2.230129](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.230129)
10. Begum S, Kumari VA, Begum SK, Reddemma M, Tejaswini K, Bharathi K. Synthesis and evaluation of 1,2,4-triazole derivatives for antioxidant, anti-inflammatory, cytotoxicity, and QSAR analysis. *Asian J Chem.* 2023;35(1):194-202. doi: [10.14233/ajchem.2023.26878](https://doi.org/10.14233/ajchem.2023.26878)
11. Bouamrane S, Khaldan A, Alaqrbeh M. Computational integration for antifungal 1,2,4-triazole inhibitors design: QSAR, molecular docking, molecular dynamics simulations, ADME/Tox, and retrosynthesis studies. *Chem Phys Impact.* 2024;8:100502. doi: [10.1016/j.chphi.2024.100502](https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100502)
12. Li B, Yin X, Cen B, Duan W, Lin G, Wang X, et al. High value-added application of natural forest product  $\alpha$ -pinene: Design, synthesis, and 3D-QSAR study of novel  $\alpha$ -campholenic aldehyde-based 4-methyl-1,2,4-triazole-thioether compounds with significant herbicidal activity. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2022;38(2):359-64. doi: [10.1080/14786419.2022.2117176](https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2117176)
13. Dovbnia 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.
14. Dovbnia 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)