



I. I. Aksyonova-Seliuk, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh, Ye. S. Pruglo

## The study of the effect of 5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-R-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thiols on the duration of thiopental-sodium narcosis for laboratory rats

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

**Key words:** 1,2,4-triazole, Organic Synthesis, Drug Interactions, Analeptics.

**Aim of the work** was to investigate the effect of 5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-R-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thiols on the duration of thiopental-sodium narcosis for laboratory rats and to identify the regularities of the dependence “chemical structure – biological effect”.

**Materials and methods.** The objects of research were 15 new compounds, derivatives of 4-amino-5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. These compounds are the crystal substances which are odorless, insoluble in water and soluble in organic solvents. The combined reception and interaction of the compounds with anesthetic agents for rats were considered. The time of the anesthetic thiopental sodium narcosis was marked by the time while the animal was in lateral position, since losing reversal's reflex. Aminazine and caffeine-sodium benzoate (10 mg/kg and 50 mg/kg) were used as a standard of comparison.

**Results and discussion.** In the study we have found that 5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-R-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thiols exhibit different effects – depriming action or analeptic action. For example, the presence of fluorine in the structure of compound contributes to some analeptic activity and vice versa the transition to disubstituted fluoride molecules causes small depriming action. However the presence of chlorine leads to the appearance of clear raising to a higher power actions regarding to sodium thiopental, that is more than standard of comparison – aminazine. It is interesting to observe the activity change of a series of nitro containing compounds.

**Conclusions.** The leader compound has been identified among the investigated compounds. It exceeds the standard of comparing (aminazine) by indexes. Some regularities “chemical structure – biological effect” have been established. These results can be used in the future for targeted search of substances with analeptic or depriming activity.

*Zaporozh'ye medical journal 2016; №5 (98): 93–96*

### Дослідження впливу 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-R-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів на тривалість тіопентал-натрієвого наркозу в лабораторних щурів

I. I. Аксьонова-Селюк, О. І. Панасенко, Є. Г. Кнись, Є. С. Пругло

**Мета роботи** – аналіз впливу нових синтезованих сполук – 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-R-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів на тривалість тіопентал-натрієвого наркозу та виявлення деяких закономірностей залежності «хімічна структура – біологічна дія».

**Матеріали та методи.** Об'єктами досліджень були 15 нових сполук – похідних 4-аміно-5-(4-(трет-бутил)феніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу. Ці сполуки являють собою кристалічні речовини, що не мають запаху, нерозчинні у воді та розчинні в органічних розчинниках. Розглянули комбінований прийом та взаємодію сполук, що досліджували, з наркозними речовинами на щурах. У дослідженнях аналізується явище потенціювання тіопентал-натрієвого (30 мг/кг) наркозу новими похідними 1,2,4-тріазолу. Досліди здійснені на білих щурах лінії Вістар різної статі вагою 100–200 г по 7 тварин у кожній групі. Про час дії тіопентал-натрієвого наркозу судили за часом, протягом якого тварина перебувала в боковому положенні, тобто з моменту втрати рефлексу перевертання. Як еталони порівняння використали аміназин і кофеїн-бензоат натрію.

**Результати.** Під час досліджень встановили, що 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-R-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолі проявляють різну дію – депримує або аналептичну. Наприклад, присутність фтору в молекулі сполуки призводить до деякої аналептичної активності та, навпаки, перехід до фтор-дизаміщених сполук викликає появу невеликої депримуєючої активності. Однак наявність хлору в молекулі сполуки призводить до появи вираженої потенціюєючої дії щодо тіопенталу натрію, що перевищує еталон порівняння аміназин. Також цікаво спостерігати за зміною активності в ряду сполук, що містять нітрогрупу: перехід від мета- до пара-положення нітрогрупи у сполуках призводить до зниження аналептичної дії та появи депримуєючого ефекту.

**Висновки.** Серед сполук, що досліджували, виявлена сполука-лідер, яка за показниками перевищує еталон порівняння аміназин. Встановлені деякі закономірності залежності тривалості тіопенталового наркозу лабораторних тварин від структури синтезованих сполук. Результати можуть бути надалі використані у дослідженнях для цілеспрямованого пошуку сполук з аналептичною або депримуєючою дією.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазолі, органічний синтез, взаємодія ліків, аналептики.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 93–96*

### Исследование влияния 5-(4-(трет-бутил)фенил)-4-R-амино-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов на длительность тиопентал-натриевого наркоза у лабораторных крыс

I. I. Аксьонова-Селюк, О. И. Панасенко, Е. Г. Кнись, Е. С. Пругло

**Цель работы** – анализ влияния новых синтезированных соединений – 5-(4-(трет-бутил)фенил)-4-R-амино-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов на длительность тиопентал-натриевого наркоза и установление некоторых закономерностей зависимости «химическая структура – биологическое действие».

**Материалы и методы.** Объектами исследований были 15 новых соединений – производных 4-амино-5-(4-(трет-бутил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола. Эти соединения представляют собой кристаллические вещества без запаха, не растворимые в воде и растворимые в органических растворителях. Нами были рассмотрены комбинированный приём и взаимодействие исследуемых соединений с наркозными веществами у лабораторных крыс. В исследованиях анализируется явление потенцирования тиопентал-натриевого (30 мг/кг) наркоза новыми производными 1,2,4-триазола. Опыты проведены на белых крысах линии Вистар разного пола и весом 100–200 г по 7 животных в каждой группе. О времени действия тиопентал-натриевого наркоза судили по времени, в течение

которого животное находилось в боковом положении, то есть с момента потери рефлекса переворачивания. В качестве эталонов сравнения были использованы аминазин и кофеин-бензоат натрия.

**Результаты.** В ходе исследований было установлено, что 5-(4-(трет-бутил)фенил)-4-*R*-амино-4H-1,2,4-триазол-3-тиолы проявляют разное действие – депримирующее или аналептическое. Например, присутствие фтора в молекуле соединения приводит к некоторой аналептической активности, и, наоборот, переход ко фтор-дизамещённым соединениям вызывает появление небольшой депримирующей активности. Однако наличие хлора в молекуле соединения способствует появлению выраженного потенцирующего действия относительно тиопентала натрия, которое превышает эталон сравнения аминазин. Также интересно наблюдать за изменением активности в ряду соединений, содержащих нитрогруппу: переход от мета- к пара-положению нитрогруппы в соединениях приводит к снижению аналептического действия и появлению депримирующего эффекта.

**Выводы.** Среди исследуемых соединений выявлено соединение-лидер, которое по показателям превышает эталон сравнения аминазин. Установлены некоторые закономерности зависимости длительности тиопенталового наркоза лабораторных животных от структуры синтезированных соединений. Эти результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях для целенаправленного синтеза соединений с аналептическим или депримирующим действием.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазолы, органический синтез, взаимодействие лекарств, аналептики.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 93–96*

## Introduction

For many centuries, mental affections were considered as incurable; medicine explained them as a result of supernatural forces to the patient. There were cases when the doctors tried to overcome the unknown disease by using different herbal medicines. Biochemical era of mental disorders begins with the discovery of aminazine (2-chlorine-10-[3-(dimethylaminopropyl)]phenothiazine hydrochloride). At that time it was used for enhancing of narcosis and as a sedative, including the treating of schizophrenia. This discovery stimulated the science off and the first-generation antipsychotic drugs (haloperidol, tryftazyn, tioproperazin) appeared in 1958 [2]. However, after the antipsychotic effect, it was noticed that the taking of those medicines provokes such neurological disorders as a neuroleptic parkinsonism, akathisia, dystonic reactions and a depression, the sense of fear and anxiety, emotional indifference [3]. Therefore, the problem of searching of other antipsychotics with less severe side effects is still opened.

Nowadays, at the current stage of the pharmaceutical and biochemical science's development, the researchers are interested in the problem of dependence of pharmacological effect on the chemical structure of the new synthesized compounds. Analyzing the latest researches we have to underline that there's the great interest in organic synthesis to the class of 1,2,4-triazoles derivatives. Those 1,2,4-triazoles are well-known by the wide range of biological effects and the low toxic effect first of all [8–10]. Moreover, trazodone and alprazolam (belongs to the same class of compounds) are already used by psychiatrists. That's why the pharmacological screening of this class of compounds is reasonable.

**The aim of the research** is to analyze the effect of the new synthesized compounds, namely 5-(4-(tret-butyl)phenyl)-4-*R*-амино-4H-1,2,4-triazole-3-thiols on the duration of sodium thiopental narcosis and to identify the regularities of the “chemical structure – biological effect” dependence.

## Methods of the research

The research took place at the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MEF FPE of Zaporizhzhia State Medical University (the head of the department – professor I. M. Bilay). The combined reception and interaction of the compounds with anesthetic agents for rats have been examined. The phenomenon of potentiation of thiopental sodium

(30 mg/kg) narcosis by new derivatives of 1,2,4-triazoles has been analyzed.

The objects of research are 15 new compounds, derivatives of 4-amino-5-(4-(tret-butyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols, which were synthesized at the Toxicological and Inorganic Chemistry's Department of Zaporizhzhia State Medical University (the head of the department – professor O. I. Panasenko).

The experiment was carried out on white Wistar rats, of different sexes with the weight 100–200 g (7 animals in every group). The aqueous suspension of 1,2,4-triazoles derivatives stabilized by twin-80 (in dose of 1/10 LD<sub>50</sub> in the rate of 1 ml suspension for 100 g. of the animal) were administered per os 1 hour before introduction of the sodium thiopental. The time of the anesthetic thiopental sodium narcosis was marked by time while the animal was in lateral position, since losing of reversal's reflex. Aminazine and caffeine-sodium benzoate (10 mg/kg and 50 mg/kg) were used as a standard of comparison [4–7].

## Research results and Discussion

Synthesis of 5-(4-(tret-butyl)phenyl)-4-*R*-амино-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and confirmation of their structure was conducted before by well-known techniques [1]. Research results are presented in *Table 1*.

During the research we found that the presence of fluorine (compound **VI**) in the structure of compound contributes to some analeptic activity (-10.49 %). The transition from monosubstituted to disubstituted (compound **XV**) fluoride molecules causes small depriming action (24.37 %). Introduction of bromine atom (compound **VII**) causes the decreasing of depriming activity (6.09 %), the presence of chlorine (compound **XIV**) leads to the appearance of clear raising to a higher power actions regarding to sodium thiopental (223.69 %), which is more than standard of comparison – aminazine (214.21 %). That is also interesting to emphasize that the transition from meta to para-position of nitro group in compounds **III**, **IX** and **V** reduces the decreasing of analeptic action and leads to the appearance of the depriming effect with the indexes 8.59 %, 19.12 % and 24.53 %

## Conclusions

1. The primary pharmacological screening of the 15 new synthesized compounds (derivatives of 4-amino-5-(4-(tret-butyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols) has been conducted.

**Research results of the interaction of 5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-R-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thiols with sodium thiopental**

№	Compound	R	The average duration of rat's sleeping, M±m	Correlation with the control group, Δ%
1	Control		84±9.970	0
2	Aminazine		225.29±23.159	165.49
3	Caffeine-sodium benzoate		43.29±6.074	-48.99
4	I	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> F <sub>2</sub> -2,4	113.29±7.276	33.50
5	II	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> (OH)-2	111.14±10.615	30.98
6	III	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (NO <sub>2</sub> )-2	92.14±8.626	8.59
7	Control		84.43±8.150	0
8	Aminazine		265.29±5.140	214.21
9	Caffeine-sodium benzoate		45.86±5.492	-45.69
10	IV	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -2,3	118.29±11.281	40.10
11	V	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (NO <sub>2</sub> )-4	105.14±9.246	24.53
12	VI	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F-4	75.57±8.017	-10.49
13	VII	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-2	89.57±4.859	6.09
14	VIII	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -3,5	95.29±10.663	12.86
15	IX	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (NO <sub>2</sub> )-3	100.57±7.060	19.12
16	X	C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O(NO <sub>2</sub> )-5	120.29±8.082	42.47
17	XI	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl-2,F-6	93.86±9.816	11.17
18	XII	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (OH)-2	94.57±14.648	12.01
19	XIII	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -2,4	105.57±11.524	25.04
20	XIV	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-4	273.29±13.914	223.69
21	XV	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> F <sub>2</sub> -3,4	105.00±9.749	24.37

2. The leader compound (XIV) has been identified among the investigated compounds. It exceeds the standard of comparing (aminazine) by indexes.

3. Some regularities of the dependence of narcosis's duration on the structure of the synthesized compounds for laboratory

animals have been established. This results can be used in future for targeted search substances with analeptic or deprimo activity.

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

### References

- Aksyonova, I. I., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2015) Syntez ilidenpokhidnykh 4-amino-5-(4-tertbutylfenil)-4N-1,2,4-triazol-3-tiolu [Synthesis of ylidene derivatives of 4-amino-5-(4-tert-butylphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(18), 17–20. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45154>. [in Ukrainian].
- Aleksandrov, A. A. (2016) *Psikhodiagnostika i psikhokorrekcija [Psychognosis and psychocorrection]*. Saint Petersburg: Piter. [in Russian].
- Dokukina, T. V., Gilep, A. A., Golubeva, T. S., Makhrov, M. V., Haidukevich, I. V., Sheremet, E. A., et al. (2016) E'ffektivnost' farmakoterapii pacientov s shizofreniej, shizotipicheskimi i bredovymi rasstrojstvami v zavisimosti ot rezul'tatov farmakogeneticheskogo testirovaniya [Effectiveness of treatment schizophrenia, schizotypal and delusional disorders depends on the results of pharmacogenetic test] *Psikhicheskoe zdorov'e*, 2(117), 59–64. [in Russian].
- Gacura, V. V. (1974) *Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniya biologicheskii aktivnykh veschestv [Methods of primary pharmacological studies of biologically active substances]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
- Kaplaushenko, A. H., Panasenko, T. O., Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Samura, B. A., & Shykova, V. V. (2008) Vyvchennia vplyvu 5-R1-4-R2-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh S-pokhidnykh na tryvalist etaminalnatrievoho snu [Study of the effect of 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-triazoles-3-thiones and their S-derivatives on the duration of etaminal sodium sleep]. *Zaporozhye medical journal*, 6(51), 75–78. [in Ukrainian].

6. Makarenko, A. N., & Savosko, S. I. (2016) Vliyanie tiopentala natriya na sostoyanie e'nergeticheskogo obmena v golovnom mozge [Influence of thiopental sodium on energy metabolism in the brain]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 2(1), 56–59. [in Ukrainian].
7. Shcherbyna, R. O., Pruhlo, Ye. S., Knysh, Ye. H., & Panasenko, O. I. (2013) Vzaiemodiia pokhidnykh 2-(4-H-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetaldehidu z tiopentalom natriiu in vivo [Interaction of derivatives of 2-(4-X-1,2,4-triazole-3-yltio)-acetaldehyde with sodium thiopental in vivo]. *Farmatsevtychnyj chasopys*, 2, 12–16. doi: <http://dx.doi.org/10.11603/2312-0967.2013.2.2374>.
8. Boraei, A. T., El Ashry el, S. H., & Duerkop, A. (2016) Regioselectivity of the alkylation of S-substituted 1,2,4-triazoles with dihaloalkanes. *Chemistry Central Journal*, 10(22), 1–13. doi: 10.1186/s13065-016-0165-0.
9. Wu, H., Shen, J., Wu, R., Sun, X., Li, J., Han, W., & Wang, L. (2016) Biodegradation mechanism of 1H-1,2,4-triazole by a newly isolated strain *Shinella* sp. NJUST26. *Scientific Reports*, 29675, 1–10. doi:10.1038/srep29675.
10. Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Arkile, M., Khedkar, V. M., Jadhav, N., Sarkarb, D., et al. (2016) Synthesis and bioactivity of novel triazole incorporated benzothiazinone derivatives as antitubercular and antioxidant agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(2), 561–569. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.11.071.

**Information about authors:**

Aksyonova-Seliuk I. I., senior Assistant, the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MEF FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, E-mail: [bruttik2@gmail.com](mailto:bruttik2@gmail.com).

Panasenko O. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Knysh Ye. H., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pruglo Ye. S., Senior lecturer, the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Management and MFE FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Відомості про авторів:**

Аксёнова-Селюк І. І., старший лаборант каф. клінічної фармації, фармакоterapiї та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна, E-mail: [bruttik2@gmail.com](mailto:bruttik2@gmail.com).

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пругло Є. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакоterapiї та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Аксёнова-Селюк И. И., старший лаборант каф. клинической фармации, фармакоterapiи и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, E-mail: [bruttik2@gmail.com](mailto:bruttik2@gmail.com).

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пругло Е. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакоterapiи и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Поступила в редакцию 03.10.2016 г.