

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 615.3' 518' 792' 286.2.099

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ S-АЛКІЛПОХІДНИХ 5-(АДАМАНТАН-1-ІЛ)-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

© В. М. Одинцова, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Запорізький державний медичний університет

Резюме: у статті наведено дані вивчення гострої токсичності похідних S-алкілпохідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону. За даними дослідження, гостра токсичність речовин знаходиться в межах від 485-2090 мг/кг, що свідчить про їх низьку токсичність та належність до IV –V класу токсичності.

Найменш токсичною серед досліджуваних S-алкілпохідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону була сполука № 7, LD_{50} якої становить 2090 ± 200 мг/кг.

Токсичність S-алкілпохідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону залежить від хімічної структури досліджуваних речовин, так в ряду вихідних 5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів від відсутності замісника за N_4 атомом нітрогену до введення метильного та фенільного замісників токсичність зменшувалась від 485 мг/кг до 1420 мг/кг.

Також було встановлено, що в молекулі (5-(адамантан-1-іл)-4-метил-3-ілтіо)алкілпохідних при подовженні карбонового ланцюга від бутильного до гептильного спостерігається зниження токсичності від 566 до 2090 мг/кг, тоді як подальше зростання кількості атомів карбону в даному ланцюзі призводить до зростання токсичності від 2090 мг/кг до 842 мг/кг.

Ключові слова: гостра токсичність, 1,2,4-тріазол, адамантан.

Вступ. Каркасні сполуки входять до складу багатьох лікарських засобів, не належать до речовин, які синтезуються в організмі теплокровних тварин. Разом з тим, вони синтезуються рослинами [5]. Серед каркасних вуглеводнів на сьогодні найбільше вивчений ряд адамантану.

Вважають, що особливості біологічної дії похідних адамантану пов'язані з наявністю об'ємного і високоліпофільного каркасного ядра. Вірогідно, це відіграє певну роль у формуванні рис біологічної активності похідних адамантану – у багатьох випадках низька гостра токсичність [2] і широкий спектр фармакологічної дії [1, 8, 9].

Ліпофільність адамантанового ядра визначає можливість безпосередньої взаємодії молекул його заміщених похідних з біологічними мембранами, які містять ліпідний шар, а також з гідрофобними фрагментами білків, що входять у структуру рецепторних утворень [7].

Висока ліпофільність і об'ємна структура адамантанового радикала при його введенні в молекули різних біологічно активних сполук значною мірою модифікують їх фармакологічну дію. Таким чином, була модифікована структура ряду антимікробних, протипухлинних, імунодепресивних, гормональних, гіпоглікемічних, анальгетичних, протизапальних, нейротропних засобів [4].

Наведені дані свідчать про те, що похідні адамантану, як і ряд інших каркасних сполук, – це біологічно активні речовини. Що зумовлює інтерес до даних

класів органічних сполук як потенційних джерел для розробки нових лікарських засобів. Зважаючи на високу фармакологічну дію похідних 1,2,4-тріазолу, поєднання в одній молекулі адамантану та 1,2,4-тріазолу може привести до утворення високоактивних фармакологічних речовин.

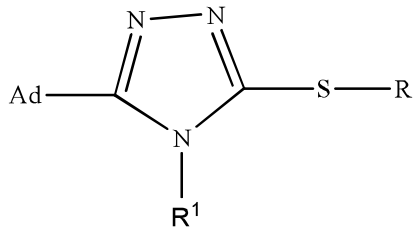
Тому на першому етапі досліджень нашою метою було вивчення гострої токсичності та встановлення деяких закономірностей відносно їх токсичності та будови досліджуваних похідних.

Методи дослідження. Вивчення гострої токсичності проводили за експрес-методом В. Б. Прозоровського [6] на білих нелінійних щурах обох статей вагою 175–235 г. Використовували 4 групи тварин, по 2 спостереження в кожній, з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки вводили лабораторним тваринам у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, з дотриманням правил асептики та антисептики, за допомогою шприца внутрішньочеревно, який готували в дистильованій воді з розрахунку 1 мл суспензії на 100 г ваги тварини. Спостереження проводились через 24 години [3].

Об'єктом досліджень виступали алкілпохідні 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону, які синтезовані на кафедрі токсикологічної і неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри, професор О. І. Панасенко) методом алкілювання галогеналканами (табл. 1).

Результати й обговорення. За результатами проведених досліджень гострої токсичності

Таблиця 1. Гостра токсичність алкілпохідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону



№	шифр	R	R ₁	
1	ОПК-48	H	H	485±110
2	ОПК-7	H	CH ₃	898±71
3	ОПК-6	H	C ₆ H ₅	1420±110
4	ОПК-32	C ₄ H ₉	CH ₃	566±45
5	ОПК-33	C ₅ H ₁₁	CH ₃	770±175
6	ОПК-34	C ₆ H ₁₃	CH ₃	1790±220
7	ОПК-35	C ₇ H ₁₅	CH ₃	2090±200
8	ОПК-36	C ₈ H ₁₇	CH ₃	1149±371
9	ОПК-37	C ₉ H ₁₉	CH ₃	898±71
10	ОПК-38	C ₁₀ H ₂₁	CH ₃	842±142
11	ОПК-25	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	1100±214
12	ОПК-26	C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅	898±71
13	ОПК-27	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₅	870±170
14	ОПК-28	C ₇ H ₁₅	C ₆ H ₅	770±122
15	ОПК-29	C ₈ H ₁₇	C ₆ H ₅	1680±290
16	ОПК-30	C ₉ H ₁₉	C ₆ H ₅	776±73
17	ОПК-31	C ₁₀ H ₂₁	C ₆ H ₅	764±165

S-алкілпохідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону було встановлено, що токсичність досліджуваних речовин знаходиться в межах від 485 до 2090 мг/кг. Так, найтоксичнішою сполукою виявився вихідний тіон, що не містить замісників за N₄ атомом нітрогену та його ЛД₅₀ складає 485±110 мг/кг.

Менш токсичними виявились тіони, що містять за цим же положенням метильний та фенільний замісник (спол. № 2 і № 3, що становить 898 та 1420 мг/кг, відповідно).

Не набагато токсичним був бутилтіо-4-метил-5-(адамантан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол (спол. № 4), його ЛД₅₀ складала 566±45 мг/кг.

Література

1. Антигіпоксична активність алкілпохідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону / Є. С. Пругло, В. М. Одинцова, А. А. Сафонов [та ін.] // Запорж. мед. журн. – 2013. – № 3 (78). – С. 98–100.
2. Багрий Е. И. Адаманти: получение, свойства, применение / Е. И. Багрий. – М. : Наука, 1989. – 264 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні

Найменш токсичним серед досліджуваних S-алкілпохідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіону була сполука № 7, ЛД₅₀ якої становить 2090±200 мг/кг.

Проаналізувавши дані отриманих експериментальних досліджень гострої токсичності та хімічної будови досліджуваних сполук, були встановлені деякі закономірності відносно хімічної будови та гострої токсичності.

Так, в ряду вихідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіонів від відсутності замісника за N₄ атомом нітрогену до введення метильного та фенільного замісників токсичність зменшувалась від 485 мг/кг до 1420 мг/кг.

Також було встановлено, що в молекулі (5-(адамантан-1-іл)-4-метил-3-ілтіо)алкілпохідних при подовженні карбонового ланцюга від бутильного до гептильного супроводжується зниженням токсичності від 566 до 2090 мг/кг, тоді як подальше зростання кількості атомів карбону в даному ланцюзі призводить до зростання токсичності від 2090 мг/кг до 842 мг/кг.

Цікава залежність спостерігається в молекулі (5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-3-ілтіо)алкілпохідних. На відміну від 4-метилпохідних (5-(адамантан-1-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)алкілпохідних введення фенільного замісника за N₄ атомом нітрогену сприяє зростанню токсичності при збільшенні вуглецевого ланцюга алкілпохідних від бутильного до гептильного (від 1100 до 770 мг/кг).

Висновки. Досліджувані S-алкілпохідні 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіонів належать до IV та V класу токсичності та є малотоксичними або майже нетоксичними, їх ЛД₅₀ становить від 485 до 2090 мг/кг.

Найменш токсичним серед досліджуваних S-алкілпохідних був 5-(адамантан-1-іл)-3-гептилтіо-4метил-1,2,4-тріазол, ЛД₅₀ якого становить 2090±200 мг/кг.

За результатами досліджень встановлено деякі закономірності відносно хімічної будови та гострої токсичності досліджуваних речовин, так в ряду вихідних 5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіонів від відсутності замісника за N₄ атомом нітрогену до введення метильного та фенільного замісників токсичність зменшувалась від 485 мг/кг до 1420 мг/кг.

рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

4. Исследование иммуотропной активности некоторых адамантильных производных фенотиазина / И. Е. Ковалев, Л. И. Дуракова, М. И. Шмарьян [и др.] // Хим. - фарм. журн. – 1977. – №2. – С. 3–7.
5. Морозов И. С. Фармакология адамантанов / И. С. Мо-

розов, В. И. Петров, С. А. Сергеева. – Волгоград : 2001. – 320 с.

6. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2007. – Т. 7, Вып. 3-4. – С. 2090–2120.

7. Харкевич Д. А. О значении адамантильных радикалов для механизма миопаралитического действия бисчетвертичных аммониевых соединений / Д. А. Харкевич, А. П. Сколдинов, Д. Н. Ибадова // Фармакол. и

токсикол. – 1974. – № 2. – С. 166–171.

8. Odyntsova V. M. Synthesis, physico-chemical properties and the study of anti-hypoxemic activity of alkyl derivatives 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion / V. M. Odyntsova, Ye. S. Pruglo // Запорож. мед. журн. – 2015. – № 2 (89). – С. 93–96.

9. Synthesis and study of the actoprotective activity of 4-r-5-adamantane-1-yl- 3(alkylthio)-4-h-1,2,4-triazoles,2-(4-r-5-adamantane-1-yl-4h-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts / V. M. Odintsova, A. A. Safonov, Ye. S Pruh-lo [et al.] // Intellectual Arch. – 2013. – Vol. 2, № 6. – P. 17–26.

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ S-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ 5-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА

В. Н. Одинцова, О. И. Панасенко, Е. Г. Кныш

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: в статье приведены данные изучения острой токсичности S-алкилпроизводных 5-(адамантан-1-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиона. По результатам исследований острая токсичность веществ находится в пределах 485–2090 мг/кг, что свидетельствует об их низкой токсичности и принадлежности к IV–V классу токсичности.

Менее токсичным среди исследуемых S-алкилпроизводных 5-(адамантан-1-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиона было соединение № 7, LD₅₀ которого составляет 2090±200 мг/кг.

Токсичность S-алкилпроизводных 5-(адамантан-1-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиона зависит от химической структуры исследуемых веществ, так в ряду исходных 5-(адамантан-1-ил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тионов от отсутствия заместителя при N₄ атоме азота до введения метильного и фенильного заместителя токсичность уменьшается от 485 мг/кг до 1420 мг/кг.

Также было установлено, что в молекуле (5-(адамантан-1-ил)-4-метил-3-илтио) алкилпроизводных при удлинении карбоновой цепи от бутильной до гептильной наблюдается снижение токсичности от 566 до 2090 мг/кг, тогда как дальнейшее увеличение количества атомов карбона в данной цепи, приводит к увеличению токсичности от 2090 мг/кг до 842 мг/кг.

Ключевые слова: острая токсичность, 1,2,4-триазол, адамантан.

ACUTE TOXICITY OF S-ALKYLDERIVATIVES OF 5-(ADAMANTANE-1-YL)-4R-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE

V. M. Odyntsova, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh

Zaporizhia State Medical University

Summary: the article presents the data of acute toxicity of S-alkyl derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thione. According to the study an acute toxicity of the substances is in the range from 485-2090 mg/kg, which testifies to their low toxicity and belongs to the IV-V toxicity class.

The least toxic among the studied S-alkyl derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thione was the compound № 7, which LD₅₀ is 2090±200 mg/kg.

The toxicity of S-alkyl derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thione depends on the chemical structure of the investigated substances so in the row of the derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiones from the absence of the substitute on the N₄ atom of nitrogen prior to the introduction of methyl and phenyl substitutes the toxicity decreased from 485 mg/kg up to 1420 mg/kg.

It was also found that in the molecule of (5-(adamantane-1-yl)-4-methyl-3-ylthio) of alkyl derivatives when lengthening of a carbon chain from butyl to heptile accompanied by a toxicity decrease from 566 to 2090 mg/kg of the carbon atoms' number in the chain leads to the toxicity increase from 2090 mg/kg to 842 mg/kg.

Key words: acute toxicity, 1,2,4-triazole, adamantane.

Отримано 03.03.2015