



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

Гостра токсичність 2-(5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот та їхніх похідних солей

Запорізький державний медичний університет

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

Вивчали 2-(5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтові кислоти та похідні солі з метою визначення їхньої гострої токсичності. Речовини, що досліджували, належать до 4 класу токсичності та є малотоксичними, їхня ЛД₅₀ (середньолетальна доза) становить від 306 до 1520 мг/кг. Найтоксичнішою сполукою серед речовин, що досліджували, є вихідна тіооцтова кислота, котра містить за N₄ атомом нітрогену метильний замісник, його ЛД₅₀ становить 306 мг/кг. Найменш токсичною також є вихідна тіооцтова кислота, що містить за N₄ атомом нітрогену фенільний радикал, його ЛД₅₀ становить 1520 мг/кг. За даними експериментальних досліджень виявили деякі закономірності щодо хімічної будови та гострої токсичності сполук. Так, у ряду вихідних тіооцтових кислот від № 9 до № 1 та № 3 зростала їхня токсичність, при цьому втрата фенільного замісника кислоти № 9 супроводжувалась незначним зростанням токсичності, тоді як заміна цього ж фенільного замісника на метильний призводить до значного зростання токсичності на 1214 мг/кг (306 мг/кг проти 1520 мг/кг).

Острая токсичность 2-(5-(адамантан-1-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусных кислот и их производных солей

В. Н. Одинцова, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Исследовали 2-(5-(адамантан-1-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусные кислоты и их соли с целью изучения острой токсичности этих соединений. Данные вещества относятся к 4 классу токсичности и считаются малотоксичными, их среднелетальная доза (ЛД₅₀) составляет от 306 до 1520 мг/кг. Самым токсичным соединением среди исследуемых оказалась исходная тіоуксусная кислота, содержащая при N₄ атоме азота метильный заместитель, его ЛД₅₀ составляет 306 мг/кг; наименее токсичным – также исходная тіоуксусная кислота, содержащая при N₄ атоме азота фенильный радикал, его ЛД₅₀ составляет 1520 мг/кг. Установлены некоторые закономерности химического строения и острой токсичности изученных соединений. Так, в ряду исходных тіоуксусных кислот от № 9 до № 1 и № 3 возрастала их токсичность; при этом потеря фенильного заместителя кислоты № 9 сопровождалась незначительным ростом токсичности, тогда как замена того же фенильного заместителя на метильный приводит к значительному росту токсичности – на 1214 мг/кг (306 мг/кг против 1520 мг/кг).

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

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 64–66

Acute toxicity of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-ylthio) of the acetic acids and their salts' derivatives

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

Aim. To study the acute toxicity of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acids and their salts' derivatives.

Methods and results. According to the data the acute toxicity of investigated substances belongs to the 4th class of toxicity and they are low-toxic, their LD₅₀ ranges from 306 to 1520 mg/kg. The most toxic compound among the investigated compounds is derived thioacetic acid containing N₄ nitrogen atom of the methyl substitute and its medium lethal dose (LD₅₀) is 306 mg/kg.

It is indicated that among the studied derived thioacetic acids and their salts' derivatives the least toxic is also derived thioacetic acid containing instead of N₄ nitrogen atom phenyl radical, and its LD₅₀ is 1520 mg/kg.

After analyzing the data obtained by experimental studies of acute toxicity and chemical structure of the investigated compounds some patterns concerning the chemical structure and acute toxicity have been established.

Conclusion. In the row of derived thioacetic acids from № 9 to № 1 and № 3 their toxicity increased in this case the loss of phenyl substitute of the acid 9 accompanied by a insignificant increase of toxicity, where the substitution of this phenyl substitute on the methyl leads to a significant toxicity's increase on 1214 mg/kg and is 306 mg/kg unlike 1520 mg/kg.

Key words: Toxicity, 1,2,4-triazole, Adamantane, Salts.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 3 (19): 64–66

Похідні адамантану завдяки широкому спектру фармакологічної дії застосовують як при лікуванні захворювань різного генезу, так і в комплексній терапії багатьох соматичних хвороб. Найважливішим чинником, що зумовлює повторне та систематичне вживання подібних речовин, є їхня нешкідливість.

Останнім часом серед каркасних похідних широко поширені адамантанвмісні речовини [2,4,5,6,8].

Доволі цікавим видається поєднання в одній молекулі

адамантану та ядра 1,2,4-тріазолу, а, зважаючи на ліпофільність адамантанового каркаса, що визначає можливість безпосередньої взаємодії молекул із біологічними мембранами [6], й на те, що фізіологічна дія солей не може бути ні більшою, ні меншою, ніж сумарна дія її іонів [1], поєднання в одній молекулі водорозчинних адамантану та 1,2,4-тріазолу у змозі призвести до утворення високоактивних і безпечних фармакологічних речовин.

Мета роботи

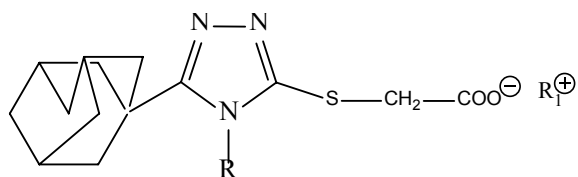
Вивчити гостру токсичність і деякі закономірності щодо токсичності та будови похідних, котрі досліджували.

Матеріали і методи досліджень

Експерименти з вивчення гострої токсичності виконали за експрес-методом Прозоровського [7] на білих нелінійних щурах обох статей і вагою 240–278 г. Досліджували 4 групи тварин, по 2 спостереження в кожній із додатковим використанням однієї попередньої та наступної доз. Сполуки вводили лабораторним тваринам у вигляді водного розчину (для розчинних речовин), котрий готували в дистильованій воді з розрахунку 1 мл розчину (суспензії) на 100 г тварини. Розчини вводили за допомогою шприца внутрішньочеревинно у вигляді тонкодисперсної суспензії, стабілізованої твіном-80, із дотриманням правил асептики й антисептики. Спостереження здійснювали через 24 години [3].

Об'єкт досліджень – солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот (табл. 1).

Таблиця 1

Гостра токсичність 2-(5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот та їхніх похідних солей

№ сполуки	R	R [⊕]	Гостра токсичність, мг/кг
1	H	H ⁺	1131±136
2	H	HN ⁺ (CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	357±280
3	CH ₃	H ⁺	306±42
4	CH ₃	H ₂ N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂	385±88
5	CH ₃	H ₃ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -OH	450±35
6	CH ₃	H ₂ N ⁺ (-CH ₂ -CH ₂ -OH) ₂	382±82
7	CH ₃	½ Zn ²⁺	668±113
8	CH ₃	⅓ Fe ³⁺	969±220
9	C ₆ H ₅	H ⁺	1520±350
10	C ₆ H ₅	NH ₄ ⁺	1217±276
11	C ₆ H ₅	K ⁺	870±170
12	C ₆ H ₅	H ₂ N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂	566±68
13	C ₆ H ₅	H ₃ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -OH	417±40
14	C ₆ H ₅	H ₂ N ⁺ (-CH ₂ -CH ₂ -OH) ₂	485±110
15	C ₆ H ₅	½ Zn ²⁺	770±175
16	C ₆ H ₅	⅓ Fe ³⁺	962±207

Результати та їх обговорення

Визначили: найтоксичнішою сполукою серед речовин, котрі досліджували, є вихідна тіооцтова кислота, що містить за N₄ атомом нітрогену метиль-

ний замісник, його середньолетальна доза (ЛД₅₀) становить 306 мг/кг (табл. 1).

Зауважимо, що серед вихідних тіооцтових кислот та їхніх похідних солей найменш токсичною виявилась вихідна тіооцтова кислота, що містить за N₄ атомом нітрогену фенільний радикал, а його ЛД₅₀ становить 1520 мг/кг.

Вихідна кислота № 1, котра не містить замісників за N₄ атомом нітрогену, не набагато токсичніша, ніж кислота № 9 із показником ЛД₅₀ 1131 мг/кг.

За аналізом даних експериментальних досліджень гострої токсичності та хімічної будови сполук визначили деякі закономірності щодо хімічної будови та гострої токсичності.

Так, у ряді вихідних тіооцтових кислот від № 9 до №1 та №3 зростала їхня токсичність, при цьому втрата фенільного замісника кислоти № 9 супроводжувалась незначним зростанням токсичності, тоді як заміна цього ж фенільного замісника на метильний призводить до значного зростання токсичності на 1214 мг/кг і становить 306 мг/кг проти 1520 мг/кг.

Така залежність зберігається при спостереженні показників гострої токсичності диетаноламонієвих солей №14, 6, де введення метильного замісника супроводжується зростанням токсичності від 485 мг/кг до 382 мг/кг. Ця закономірність зберігається і для диетиламонієвих солей № 12 із показником 566 мг/кг і № 4 з показником 385 мг/кг. Варто відзначити, що диетиламонієві солі менш токсичні на відміну від вищезгаданих диетаноламонієвих солей.

Аналізуючи гостру токсичність солей, також визначили цікаву закономірність щодо солей важких металів (цинкової та залізної). Так, дещо токсичнішою виявилась цинкова сіль із метильним замісником (спол. №15, 7), тоді як у випадку із залізною сіллю більш токсичною була сіль із фенільним замісником (спол. №8, 16). Ця закономірність спостерігається й у випадку з їх моноетаноламонієвими солями (спол. №13, 5).

Висновки

1. 2-(5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтова кислота та їхні солі належать до 4 класу токсичності та є малотоксичними, їхня ЛД₅₀ становить від 306 до 1520 мг/кг.

2. Найменш токсичною серед 2-(5-(адамантан-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот була 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтова кислота, ЛД₅₀ якої становить 1520±350 мг/кг.

3. Визначили деякі закономірності щодо хімічної будови та гострої токсичності речовин, що досліджували. Так, у ряду вихідних тіооцтових кислот від № 9 до №1 та № 3 зростала їхня токсичність, при цьому втрата фенільного замісника кислоти № 9 супроводжувалась незначним зростанням токсичності, тоді як заміна цього самого фенільного замісника на метильний призводить до значного зростання токсичності на 1214 мг/кг та становить 306 мг/кг проти 1520 мг/кг.

Список літератури

1. Альберт Э. Избирательная токсичность / Э. Альберт. – М. : Мир, 1971. – 431 с.
2. Багрий Е.И. Адамантаны: получение, свойства, применение / Е.И. Багрий. – М. : Наука, 1989. – 264 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Изучение острой токсичности 1,3-дегидроадамантиана / Г.М. Бутов, Л.С. Мазанова, Е.А. Камнева, В.Ф. Швец // Сборник материалов X научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава Волжского политехнического института (филиал) ВолгГТУ (27 и 28 января). – Волжский, 2011. – С. 164–167.
5. Исследование иммуотропной активности некоторых адамантильных производных фенотиазина / И.Е. Ковалев, Л.И. Дуракова, М.И. Шмарьян и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 1977. – №2. – С. 3–7.
6. Морозов И.С. Фармакология адамантанов / И.С. Морозов, В.И. Петров, С.А. Сергеева. – Волгоград, 2001. – 320 с.
7. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – Вып. 3–4. – С. 2090–2120.
8. Харкевич Д.А. О значении адамантильных радикалов для механизма миопаралитического действия бисчетвертичных аммониевых соединений / Д.А. Харкевич, А.П. Сколдинов, Д.Н. Ибадова // Фармакология и токсикология. – 1974. – №2. – С. 166–171.
2. Bagrij, Ye. I. (1989). *Adamantany: poluchenie, svojstva, primeneniye* [Adamantanes: production, properties, application]. Moscow: Nauka. [in Russian].
3. Stefanov, A. V. (Ed). (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Methodical instructions in preclinical studying of drugs]. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
4. Butov, H. M., Mazanova, L. S., Kamneva, E. A., Shvec, V. F. (2011) *Izuchenie ostroj toksichnosti 1,3-degidroadamantana* [Study of acute toxicity of 1,3-dehydroadamantane]. Proceedings of the 10th Scientific and Practical Conference, (pp. 164–167). Volga. [in Russian].
5. Kovalev, I. Ye., Durakova, L. I., Shmar'ian, M. I., Klimova, N. V., Lavrova, L. N., & Skoldinov, A. P. (1977). *Issledovaniie immunotropnoj aktivnosti nekotorykh adamantil'nykh proizvodnykh fenotiazina* [The study of the immunotropic activity of some adamantane derivatives of phenothiazine]. *Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 2, 3–7. [in Ukrainian].
6. Morozov, I. S., Petrov, V. I., & Sergeeva, S. A. (2001). *Farmakologiya adamantanov* [Pharmacology of adamantanes]. Volgograd. [in Russian].
7. Prozorovskii, V. B. (2007). *Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovanij* [Statistic processing of data of pharmacological investigations]. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*, 7(3–4), 2090–2120. [in Russian].
8. Kharkevich, D. A., Skoldinov, A. P., & Ibadova, D. N. (1974). *O znachenii adamantil'nykh radikalov dlya mekhanizma mioparaliticheskogo dejstva bischetvertichnykh ammonievnykh soedinenij* [Due to the value of adamantyl radicals for the mechanism of mioparalytic action of bisquaternary ammonium compounds]. *Farmakologiya i toksikologiya*, 2, 166–171. [in Russian].

References

1. Albert, E'. (1971). *Izbitatel'naya toksichnost'* [Organ toxicity]. Moscow: Mir. [in Russian].

Відомості про авторів:

Одинцова В. М., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Панасенко О. І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет. Книш Є. Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Одинцова В. Н., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Панасенко А. И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

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

Information about authors:

Odynsova V. M., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Panasenko O. I., MD, PhD, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Knysh Ye. G., MD, PhD, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 14.08.2015 р.