

ЗАЛЕЖНІСТЬ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОХІДНИХ 7-ЗАМІЩЕНИХ-8-АЦИЛГІДРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНУ ВІД МОЛЕКУЛЯРНОЇ БУДОВИ

О.О.Дроздова, В.А.Георгіяни

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: ксантин; похідні; токсичність

Для встановлення закономірностей зв'язку "структура — фармакологічні властивості" обчислені деякі фізико-хімічні параметри молекул похідних 7-заміщених-8-ацилгідразино-3-метилксантину, синтезованих раніше: молекулярна маса, коефіцієнт розподілу, молекулярна рефракція, молярний об'єм, парахор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густина і здатність до поляризації. Отримані результати та встановлені раніше показники гострої токсичності були піддані кореляційному аналізу з використанням комп'ютерних програм. Показником гострої токсичності вважався LD₅₀. Встановлено, що LD₅₀ добре корелює з багатьма параметрами молекул, зокрема, з показниками індексу рефракції, поверхневого натягу та густини. Найкращою є кореляція гострої токсичності з молярним об'ємом. Логарифмування названих показників веде до поліпшення як коефіцієнта кореляції, так і її значущості. Для найбільш значущих співвідношень наведені графіки залежності токсичності від параметрів структури та відповідні кореляційні рівняння.

Пошук біологічно активних речовин, розробка та створення на їх основі нових ефективних та безпечних лікарських засобів залишаються однією з актуальних проблем фармацевтичної науки. Цікавими об'єктами дослідження на сьогодні залишаються похідні ксантину. Широкий спектр фармакологічної дії, порівняно невисока токсичність, доступність сировини обумовлюють інтерес до цієї групи біологічно активних речовин [2, 4, 5, 9].

Сьогодні особливої популярності набувають комп'ютерні програми, які дозволяють прогнозувати фармакологічні якості нових сполук, виходячи з їх хімічної будови [10, 13, 14]. Такий підхід створює можливість більш економічно використовувати матеріали дослідження, зокрема лабораторних тварин. Особливого значення можливість прогнозування набуває при визначенні токсичності речовин, які досліджують-

ся, оскільки під час експерименту значна кількість тварин гине [6]. За допомогою прогностичних програм можна заздалегідь обчислити параметри молекули, а також визначити токсичність речовин, що дозволить уникнути синтезу високотоксичних речовин та їх подальшого вивчення.

Молекулярна маса є величиною, що легко розраховується та характеризує розмір молекули, що, в свою чергу, набуває значення при проникненні діючих речовин крізь клітинні мембрани організму [12]. Молекулярна рефракція, яка на сьогодні вважається одним з найбільш перспективних топологічних індексів [7], може бути розрахована для складних сполук як сума атомних рефракцій, які, в свою чергу, являють собою усереднені значення рефракцій з великої кількості визначень для різних сполук одного класу.

Молярний об'єм розраховують, виходячи з молярної маси та

густини речовини. Парахор є теоретичною величиною, вклад в яку вносять показник заломлення, молекулярна маса та густина. Індекс рефракції розраховується з використанням обчислених раніше молекулярної рефракції та молярного об'єму [13, 14].

Поверхневий натяг характеризує прагнення речовини зменшити надлишок своєї потенційної енергії на межі розподілу з іншою фазою та є дуже важливим показником, від якого залежить багато фізико-хімічних величин (капілярний тиск, крайовий кут змочування, адсорбція ПАР та ін.) [15].

Здатність до поляризації демонструє здатність молекули до зміщення її електронів по відношенню до ядер та атомних ядер, по відношенню один до одного під впливом зовнішнього електричного поля [8].

Метою дослідження було встановлення можливої залежності гострої токсичності похідних 7-заміщених-8-гідразино-3-метилксантинів, синтезованих на кафедрі органічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора Ро-

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості похідних 7-заміщених-8-ацилгідразино-3-метилксантину

| Сполука | Молекулярна маса | Молярна рефракція, см ³ | Молярний об'єм, см ³ | Парахор, см ³ | Індекс рефракції | Поверхневий натяг, дин/см | Густина, г/см ³ | Здатність до поляризації |
|---------|------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 1 | 252,231 | 61,23 | 151 | 441,5 | 1,744 | 72,9 | 1,66 | 24,27 |
| 2 | 268,23 | 62,27 | 149,2 | 454,6 | 1,774 | 86,1 | 1,79 | 24,68 |
| 3 | 266,258 | 65,84 | 167,1 | 480,1 | 1,717 | 68 | 1,59 | 26,1 |
| 4 | 266,258 | 65,65 | 166,3 | 472,6 | 1,719 | 65,2 | 1,6 | 26,02 |
| 5 | 280,285 | 70,45 | 183,2 | 518,7 | 1,695 | 64,1 | 1,52 | 27,93 |
| 6 | 294,311 | 75,06 | 199,3 | 557,3 | 1,676 | 61 | 1,47 | 29,75 |
| 7 | 308,338 | 79,67 | 215,4 | 595,9 | 1,661 | 58,5 | 1,43 | 31,58 |
| 8 | 322,365 | 84,28 | 231,5 | 634,5 | 1,648 | 56,4 | 1,39 | 33,41 |
| 9 | 350,419 | 93,5 | 263,6 | 711,7 | 1,627 | 53,1 | 1,32 | 37,06 |
| 10 | 314,302 | 81,91 | 203,8 | 587,2 | 1,736 | 68,8 | 1,54 | 32,47 |
| 11 | 328,329 | 86,52 | 219,9 | 625,8 | 1,716 | 65,5 | 1,49 | 34,3 |
| 12 | 264,242 | 65,84 | 167,1 | 480,1 | 1,717 | 68 | 1,58 | 26,1 |
| 13 | 312,714 | 75,05 | 192,5 | 547,5 | 1,707 | 65,3 | 1,62 | 29,75 |
| 14 | 419,35 | 99,03 | 244,9 | 734,8 | 1,742 | 80,9 | 1,71 | 39,26 |

Таблиця 2

Гостра токсичність похідних 7-заміщених-8-ацилгідразино-3-метилксантину

| №№ | R | LD ₅₀ (M±m), мг/кг | №№ | R | LD ₅₀ (M±m), мг/кг |
|----|------------------------------------|-------------------------------|----|---|-------------------------------|
| 1 | C ₂ H ₅ | 1250±45 | 8 | C ₇ H ₁₅ -H | 268±30 |
| 2 | CH ₂ CH ₂ OH | 1375±53 | 9 | C ₉ H ₁₉ H | 225±25 |
| 3 | C ₃ H ₇ -H | 1120±43 | 10 | CH ₂ C ₆ H ₅ | 685±26 |
| 4 | C ₃ H ₇ -изо | 1095±39 | 11 | (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ | 610±23 |
| 5 | C ₄ H ₉ -H | 925±37 | 12 | CH ₂ CH=CH ₂ | 580±22 |
| 6 | C ₅ H ₁₁ -H | 575±32 | 13 | CH ₂ CH=C(Cl)CH ₃ | 345±16 |
| 7 | C ₆ H ₁₃ -H | 420±31 | 14 | CH ₂ CH(OH)CH ₂ OC ₆ H ₄ NO ₂ -п | 320±16 |

$$\log A = 4,0537 - 0,0065 \cdot MO$$

$$r = -0,8833$$

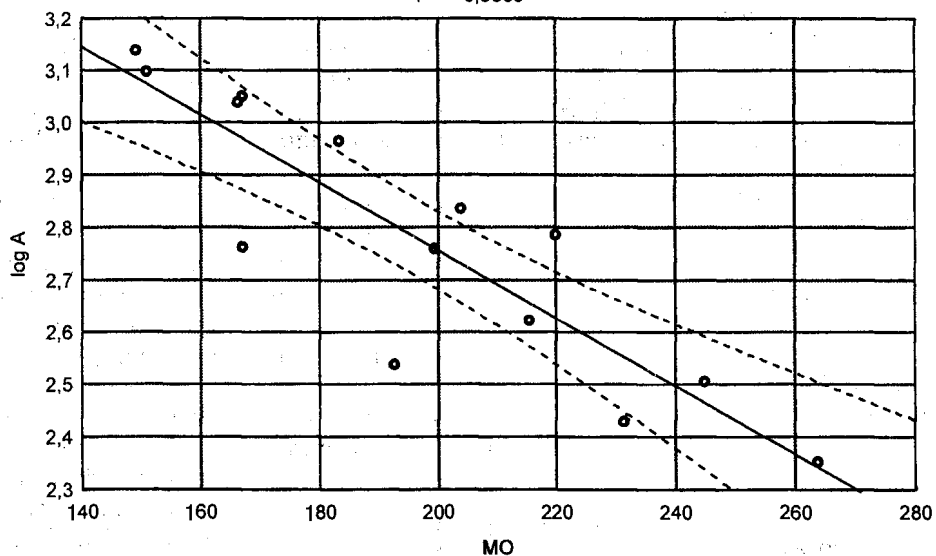


Рис. 1. Залежність логарифму гострої токсичності (log A) від молярного об'єму (MO)

Таблиця 3

Кореляція гострої токсичності з фізико-хімічними властивостями сполук

| Параметр | Коефіцієнт кореляції | t-критерій Ст'юдента | Статистична значимість |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| Молекулярна маса (ММ) | 0,535502 | -3,71945 | 0,002930 |
| log ММ | 0,585742 | -4,11915 | 0,001423 |
| Молекулярна рефракція (МР) | 0,654186 | -4,76453 | 0,000461 |
| log МР | 0,687269 | -5,13534 | 0,000247 |
| Молярний об'єм (МО) | 0,740991 | -5,85922 | 0,000077 |
| log МО | 0,771463 | -6,36458 | 0,000036 |
| Парахор (П) | 0,681365 | -5,06563 | 0,000277 |
| log П | 0,714755 | -5,48353 | 0,000140 |
| Індекс рефракції (ІР) | 0,446842 | 3,11346 | 0,008963 |
| log ІР | 0,445512 | 3,10509 | 0,009104 |
| Поверхневий натяг (ПН) | 0,308801 | 2,31541 | 0,039091 |
| log ПН | 0,326931 | 2,41429 | 0,032656 |
| Густина (Г) | 0,375954 | 2,68875 | 0,019716 |
| log Г | 0,379969 | 2,71180 | 0,018892 |
| Здатність до поляризації (ЗП) | 0,654157 | -4,76422 | 0,000461 |
| log ЗП | 0,687276 | -5,13541 | 0,000247 |

маненка Н.І., що вивчалася раніше [3], від фізико-хімічних параметрів сполук (табл. 1).

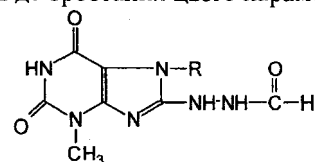
Матеріали та методи

Фізико-хімічні параметри досліджуваних речовин були розраховані за відомими методиками [11].

Залежність гострої токсичності від параметрів молекул було розраховано за допомогою програми STATISTICA [1].

Результати та їх обговорення

Гостра токсичність вивчених похідних 7-заміщених-8-ацилгідрозино-3-метилксантину знаходилась у діапазоні від 225 мг/кг до 1375 мг/кг. Результати (табл. 2) показали, що збільшення довжини вуглецевого ланцюга призводить до зростання цього параметра.



Сполуки 1-14

Результати кореляційного аналізу даних табл. 1 та 2 наведені в табл. 3.

З табл. 3 видно, що усі обчислені параметри молекул добре корелюють з гострою токсичністю сполук (коефіцієнт кореляції складає від 0,3088 до 0,7715, статистична значимість — від 0,00008 до 0,03266). Слід зазначити, що для більшості параметрів коефіцієнт кореляції перевищує 0,5 при статистичній значимості $\leq 0,03$. Найбільш значимою виявилися кореляції з молярним об'ємом (коефіцієнт кореляції складає 0,7410, статистична значимість — 0,00008). Логарифмування цього показника покращує результат (коефіцієнт кореляції складає 0,7715, статистична значимість — 0,00004). Найгірше гостра токсичність корелює з показниками індексу рефракції, поверхневого натягу та густини, а також їх логарифмами.

Логарифмування гострої токсичності загалом покращує показники кореляційної залежності (табл. 4), зокрема для молярного

Таблиця 4

Кореляція логарифму гострої токсичності з фізико-хімічними властивостями сполук

| Параметр | Коефіцієнт кореляції | t-критерій Ст'юдента | Статистична значимість |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| Молекулярна маса (ММ) | 0,569628 | -3,98533 | 0,001809 |
| log ММ | 0,614003 | -4,36902 | 0,000914 |
| Молекулярна рефракція (МР) | 0,668374 | -4,91786 | 0,000355 |
| log МР | 0,686590 | -5,12723 | 0,000250 |
| Молярний об'єм (МО) | 0,780205 | -6,52659 | 0,000028 |
| log МО | 0,782728 | -6,57497 | 0,000026 |
| Парахор (П) | 0,716601 | -5,50846 | 0,000134 |
| log П | 0,731510 | -5,71790 | 0,000096 |
| Індекс рефракції (ІР) | 0,472189 | 3,27649 | 0,006623 |
| log ІР | 0,474181 | 3,28961 | 0,006464 |
| Поверхневий натяг (ПН) | 0,277124 | 2,14485 | 0,053130 |
| log ПН | 0,309991 | 2,32187 | 0,038636 |
| Густина (Г) | 0,347708 | 2,52916 | 0,026460 |
| log Г | 0,362892 | 2,61441 | 0,022617 |
| Здатність до поляризації (ЗП) | 0,668254 | -4,91653 | 0,000356 |
| log ЗП | 0,686502 | -5,12618 | 0,000251 |

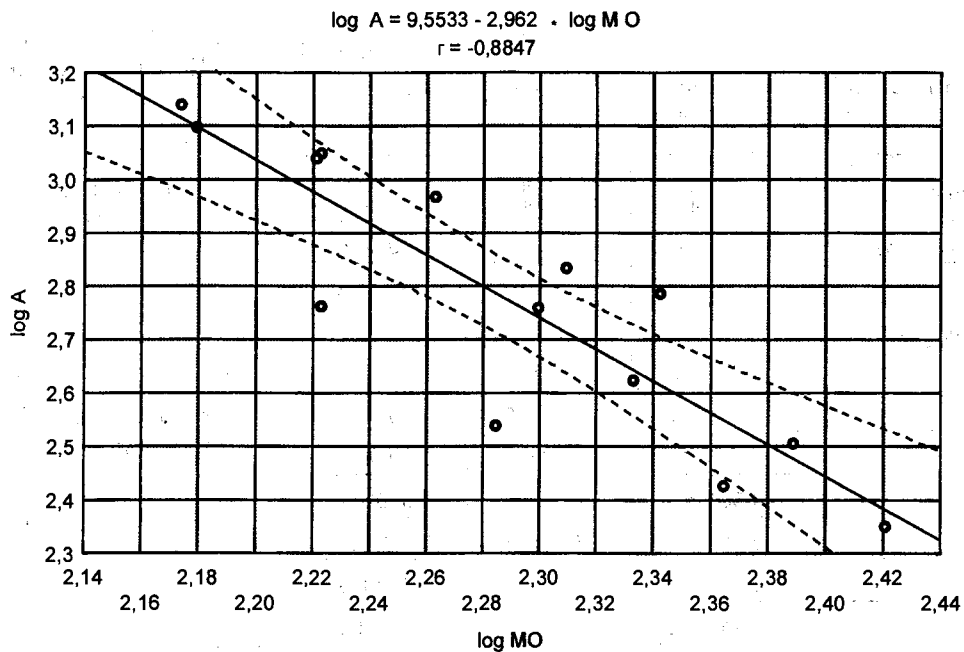


Рис. 2. Залежність логарифму гострої токсичності ($\log A$) від логарифму молярного об'єму ($\log MO$)

об'єму та його логарифму отримані найкращі результати (коефіцієнт кореляції відповідно складає 0,7802 та 0,7827, статистична значимість — 0,00003 та 0,00003). Графіки та рівняння залежності наведені на рис. 1 та 2.

ВИСНОВКИ

1. Обчислені параметри молекул похідних 7-заміщених-8-ацилгідразино-3-метилксантину.
2. Встановлено, що показник гострої токсичності добре корелює з більшістю параметрів молекул.

Найкращою є кореляція гострої токсичності та її логарифму з молярним об'ємом, найгіршою — з поверхневим натягом.

3. Логарифмування зазначених показників покращує коефіцієнт кореляції та її значимість.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боровиков В.П. *STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов.* — С.-Пб: Питер, 2001. — 656 с.
2. Дроздова Е.А. // *Лекарства — человеку.* — 2001. — Т. 15, №1. — С. 120-121.
3. Дроздова Е.А. *Фармакологическая активность производных 7-замещенных-8-гидразино-3-метилксантину: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.* — Купавна, 2002. — 24 с.
4. Дроздова Е.А., Таран А.В. // *Лекарства — человеку.* — 2001. — Т. 14, №1. — С. 122-123.
5. Крылов Ю.Ф., Карамышева Е.И. // *Фармакол. и токсикол.* — 1991. — №5. — С. 72-77.
6. Тюрин Л.А., Соломинова Т.С., Курлан С.А и др. // *V Нац. конгр.: Тез. докл., 21-25 апр.* — М., 1998. — С. 628.
7. Altomare C., Carotti A., Trapani G., Liso G. // *J. Pharm. Sci.* — 1997. — Vol. 86, №12. — P. 1417-1425.
8. Bradley M., Waller C.L. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 2001. — Vol. 41, №5. — P. 1301-1307.
9. Danielsova V., Chauco M., Shubert P.H. // *Neuropharmacol.* — 1994. — №2. — P. 199-204.
10. Debnath A.K. // *Mini. Rev. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 1, №2. — P. 187-195.
11. Garg R., Kurup A., Hansch C. // *Crit. Rev. Toxicol.* — 2001. — Vol. 31, №2. — P. 223-245.
12. Habgood M.D., Begley D.J., Abbott N.J. // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2000. — Vol. 20, №2. — P. 231-253.
13. Liu S., Cai S., Cao C., Li Z. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 2001. — Vol. 40, №6. — P. 1337-1348.
14. Osterberg T., Norinder U. // *J. Pharm. Sci.* — 2001. — Vol. 12, №3. — P. 327-337.
15. Suzuki T., Ebert R.U., Schermann G. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 2002. — Vol. 41, №3. — P. 776-790.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 731-92-76.
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів
фармації Національного фармацевтичного університету

Надійшла до редакції 13.12.2004 р.