

## **ПОШУК НОВИХ АНТИГІПОКСАНТІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ 1-ФЕНЕТИЛ-5,7-ДИГІДРО-1*H*-ПІРОЛО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-2,4,6-ТРІОНУ**

Волковой В.А., Решетняк Н.В., Колісник С.В., Ситнік К.М.

*Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*

На кафедрі патологічної фізіології НФаУ проводиться науковий пошук підвищення ефективності фармакокорекції гіпоксичних станів шляхом використання сполуки 1-фенетил-5,7-дигідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-2,4,6-тріону (умовно - дезапуру) як антигіпоксанта з антиоксидантними та антиексудативними властивостями.

Вперше у роботі було досліджено 15 нових сполук – похідних 5,7-дигідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідину, які були синтезовані на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету доцентом К.М. Ситником під керівництвом академіка, професора В.П. Черних. За результатами прогнозу спектру фармакологічної активності за структурною формулою за комп'ютерною програмою PASS (Prediction Activiti Spectra for Substances) була встановлена висока ймовірність наявності у сполук антигіпоксичної, антиоксидантної та антиексудативної активності. У ході фармакологічного скринінгу була досліджена гостра токсичність, антигіпоксична, антиоксидантна та антиексудативна дія з метою виявлення сполуки-лідера за показниками безпечності та ефективності для подальшого поглибленого її вивчення.

За результатами дослідження гострої токсичності встановлено, що LD<sub>50</sub> 15 нових похідних 5,7-дигідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідину при внутрішньоочеревинному введенні мишам знаходиться в межах від 1333 до 2916 мг/кг, тобто усі сполуки належать до V класу токсичності (практично нетоксичні) згідно з класифікацією Сидорова К. К.

На моделі гемічної гіпоксії у всіх 15 досліджуваних сполук встановлена антигіпоксична активність на рівні 31 – 131%, найвища активність однієї з сполук була вищою, щодо препарату порівняння мексидола в дозі 100 мг/кг. На моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту виражену антиоксидантну активність виявили шість сполук - про що свідчить зниження вмісту ТБК-активних продуктів відповідно на 34, 43, 42, 44, 42, 41% та підвищення рівня відновленого глутатіону відповідно на 126, 131, 125, 133, 116, 123%. На моделі карагенінового набряку ці сполуки виявили антиексудативну активність відповідно на рівні 14; 18,6; 36,9; 40,8; 47,1; 48,8%, дві сполуки за антиексудативною активністю не поступалися препарату порівняння вольтарену в дозі 8 мг/кг.

Аналіз залежності «структура-активність» показав, що антигіпоксична та антиоксидантна активність досліджених сполук зумовлена базовою структурою 5,7-дигідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідину, а відсутність дифенільного радикалу у положенні 5, 5-піролопіримідинового циклу приводить до підвищення цих видів активності. Антиексудативна активність не залежить від фенольних радикалів

Отримані результати обґрунтовують перспективність дезапуру як антигіпоксанта з антиоксидантними та антиексудативними властивостями та доцільність його вивчення з метою впровадження в практичну медицину.