

УДК 547.587.51:577.15/17

СИНТЕЗ І ВИВЧЕННЯ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ 4Н-ПІРИДО[4',3':5,6]ПІРАНО[2,3-d]ПІРИМІДИНІВ

І.О.Журавель, С.А.Гращенко, Л.В.Яковлева, О.В.Борисов,
С.М.Коваленко, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: піридоксаль; 4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідини; віртуальний скринінг; протизапальна дія; простатопротекторна активність

Здійснено синтез комбінаторної бібліотеки 2-арил-6-гідроксиметил-9-метил-3,5-дигідро-4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідинів. Структуру одержаних сполук доведено спектральними методами. Проведено профілювання біологічної дії речовин даного класу. Досліджено протизапальну дію синтезованих речовин на моделі гострого карагенинового запалення стопи у щурів та простатопротекторну дію на моделі простатиту, викликаного прошиванням простати.

THE SYNTHESIS AND THE STUDY OF PROSTATE-PROTECTIVE ACTION OF 4H-PYRIDO[4',3':5,6]PYRANO[2,3-d]PYRIMIDINE DERIVATIVES

I.A.Zhuravel', S.A.Grashchenkova, L.V.Yakovleva, A.V.Borisov, S.N.Kovalenko, V.P.Chernykh
The combinatorial library of 2-aryl-6-hydroxymethyl-9-methyl-3,5-dihydro-4H-pyrido[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidines has been synthesized. The structure of the compounds obtained has been confirmed by the spectral analyses. The prediction of the biological activity of the compounds of this class has been performed. Their anti-inflammatory action has been studied using the model of the acute carragenine-induced edema of the rat's pad and the prostate-protective action has been studied using the prostatitis experimental model.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 4Н-ПИРИДО[4',3':5,6]ПИРАНО[2,3-d]ПИРИМИДИНОВ

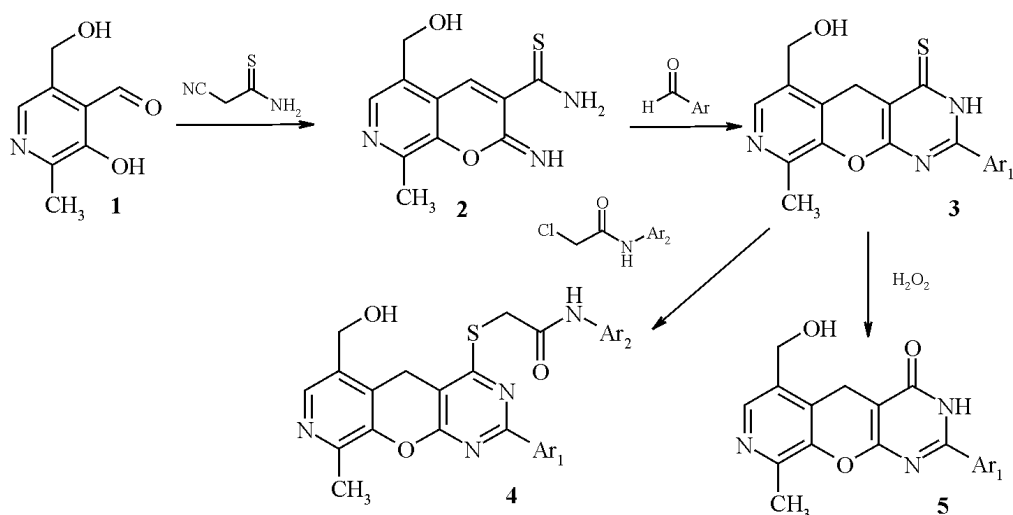
И.А.Журавель, С.А.Гращенко, Л.В.Яковлева, А.В.Борисов, С.Н.Коваленко, В.П.Черных
Осуществлен синтез комбинаторной библиотеки 2-арил-6-гидроксиметил-9-метил-3,5-дигидро-4Н-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пириимидинов. Структура полученных веществ подтверждена спектральными методами. Проведено профилирование биологической активности соединений данного класса. Изучено противовоспалительное действие синтезированных веществ на модели острого карагенинового воспаления стопы крыс и простатопротекторное действие на модели простатита, вызванного прошиванием простаты.

Пошук та створення вітчизняних ефективних і малотоксичних лікарських засобів для фармакотерапії простатиту залишаються актуальною проблемою сучасної медицини [1]. На сьогодні спостерігається підвищення числа хворих на простатит, що пов'язують зі зниженням імунорезистентності організму та підвищенням впливом забрудненого зовнішнього середовища. Слід зазначити, що на фармацевтичному ринку України вибір вітчизняних препаратів для лікування цієї хвороби обмежений: "Простатилен" ("Біофарма", "Лікхім"), "Простапол" ("Фармак") та супозиторії з олією насіння гарбуза ("Монофарм"). Для лікування простатиту головним чином застосовують закордонні препарати — "Просталін" ("Pharco"), "Простамоно" ("Menarini Group"), "Простамед" ("Dr Gustav Klein"), "Хомвіо-простан" ("Homvio Arzneimittel"), "Уртирон" ("KRKA"), "Тріанол" ("Lek"), "Таденан" ("Lab. Fournier"), "Польда-

нен" ("Herbapol"), "Простапол" ("Herbapol"), "Пепонен" ("Biogal"), "Гентос" ("Bittner"), "Омнік" ("Yamanouchi Europe") [2]. Впровадження конкурентоспроможних за фармакологічною дією вітчизняних препаратів цієї групи як значно дешевших у порівнянні з закордонними зробить їх більш доступними для хворих на простатит та дозволить підтримати вітчизняного виробника.

Синтез похідних 4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідинів. З метою цілеспрямованого пошуку синтетичних речовин простатопротекторної дії на кафедрі органічної хімії НФаУ було синтезовано комбінаторну бібліотеку, що включає 460 сполук — похідних 2-арил-6-гідроксиметил-9-метил-3,5-дигідро-4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідинів. Синтез здійснювали за схемою.

Взаємодією піридоксалу 1 з тіоамідом ціанооцтової кислоти було одержано 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано[2,3-c]піридин-3-тіо-



Схема

амід 2, який в реакції з ароматичними альдегідами утворює трициклічні 2-арил-3,5-дигідро-4H-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідин-4-тіоні 3. Алкілуванням сполук 3 дією 2-хлоро-N-арилацетамідів одержано комбінаторну бібліотеку 4-S-алкілохідних піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідинів 4, а окисненням тіонів 3 пероксидом гідрогену отримано відповідні 4-оксоаналоги 5.

Будову синтезованих сполук доведено елементним аналізом, методами ІЧ-, ПМР-спектроскопії та X-Ray аналізу [3].

Профілювання біологічної дії похідних ряду 4H-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідинів. Важливим ресурсом на шляху пошуку нових вискоєфективних сполук на сьогодні є розробка та використання методів віртуального скринінгу. Селекція сполук *in silico* на стадіях планування та проведення синтезу надає змогу значної економії ресурсів при проведенні біологічного тестування [4-6]. Для визначення специфічної фармакологічної активності нами був застосований експертний програмний продукт PASS. На особливу увагу заслуговує високий показник імовірності виявлення серед сполук даного класу речовин, здатних інгібувати гіперплазію простати [6].

За результатами комп'ютерного тестування для проведення біологічного скринінгу нами обрані три сполуки:

речовина А — 2-(4-флуорофеніл)-6-гідроксиметил-9-метил-3,5-дигідро-4H-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідин-4-тіон — структура 3 ($Ar_1 = 4\text{-FPh}$);

речовина В — N-феніл-2-[6-гідроксиметил-9-метил-2-(4-флуорофеніл)-5H-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідин-4-ілсульфаніл]ацетамід — структура 4 ($Ar_1 = 4\text{-FPh}$, $Ar_2 = \text{Ph}$);

речовина С — 2-(4-метоксифеніл)-6-гідроксиметил-9-метил-3,5-дигідро-4H-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідин-4-он — структура 5 ($Ar_1 = 4\text{-OMePh}$).

Вивчення протизапальної дії похідних ряду 4H-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідинів. Незалежно від механізмів виникнення захворювання в пато-

генезі простатитів значну роль відіграють процеси запалення [7-13]. Враховуючи це, для встановлення ефективних доз досліджуваних речовин А, В, С було обрано модель гострого ексудативного карагенінового запалення стопи у щурів [14].

У механізмі розвитку карагенінового набряку відіграють важливу роль різноманітні медіатори запалення: в перші 30-90 хв у патогенезі розвитку набряку беруть участь гістамін і серотонін, в інтервалі між 1,5-2,5 год — кініні, а між 2,5-5,5 год — простагландини [15]. Визначена динаміка виділення медіаторів процесу ексудації на даній моделі дозволяє припустити механізм антиексудативної дії речовин, які вивчаються.

Протизапальну активність визначали за ступенем зменшення набряку у тварин, які отримували препарати, в порівнянні з тваринами групи контрольної патології та виражали її у відсотках. Результати обраховували за формулою:

$$A(\%) = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100\%,$$

де: А — відсотки пригнічення набряку;

V_k — середнє значення об'єму лапи тварин у групі контрольної патології;

V_o — середнє значення об'єму лапи у групах тварин, які отримували досліджувані речовини.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що найбільш ефективну протизапальну дію виявляє речовина С в дозах 0,5 мг/кг та 1,0 мг/кг. Середня протизапальна активність досліджуваної речовини в дозі 0,5 мг/кг протягом експерименту становила 21,6%, а в дозі 1 мг/кг — 22,8% (табл. 1). У дозі 0,5 мг/кг речовина С проявила протизапальну активність на рівні з натрію диклофенаком, а в дозі 1,0 мг/кг — дещо нижче за нього.

Речовини А, В в досліджуваних дозах практично не проявили протизапальної активності, тому подальше їх вивчення не проводилось.

З огляду на встановлену динаміку антиексудативної дії речовини С можна припустити, що вона має виразну активність через 24 год і може спри-

Таблиця 1

Середня протизапальна активність речовин А, В та С

Досліджувані речовини, мг/кг	Активність, %	
Речовина А, мг/кг	1,0	11,3
	10,0	11,8
Речовина В, мг/кг	1,0	1,5
	2,0	6,5
	5,0	14,3
Речовина С, мг/кг	0,5	21,6
	1,0	22,8
	2,0	1,5
	5,0	13,8
	10,0	7,2
Натрію диклофенак, мг/кг	8,0	25,1

яти лікуванню гострого і хронічного запального процесу, характерного для простатиту.

Таким чином, для дослідження фармакологічної активності була обрана речовина С — 2-(4-метоксифеніл)-6-гідроксиметил-9-метил-3,5-дигідро-4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідин-4-он в дозах 0,5 та 1,0 мг/кг.

Вивчення протипротекторної дії 2-(4-метоксифеніл)-6-гідроксиметил-9-метил-3,5-дигідро-4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідин-4-ону. Для встановлення протипротекторної ефективності цієї речовини було обрано модель простатиту, патогенез якого призводить до пригнічення синтезу тестостерону в сім'яниках, майже до повної його відсутності з часом.

У перший місяць розвитку простатиту на цій моделі відбувається порушення синтезу тестостерону у сім'яниках за рахунок недостатньої функції передміхурової залози; на тлі цього відбувається активація андрогенної функції наднирників, але не до рівня показників інтактних тварин. За даними літератури, такі зміни функціональної активності призводять в подальшому до гіперплазії простати. Хронічне асептичне запалення передміхурової залози викликали шляхом прошивання

її шовковою ниткою на межі між вентральною та дорсолатеральною частинами простати [16, 17].

Ефективні дози досліджуваної речовини становлять 0,5 та 1,0 мг/кг. Як препарат порівняння за фармакологічною дією використовували капсули “Пепонен” у дозі 108,0 мг/кг. Експериментальні дози розраховували за допомогою коефіцієнта видової стійкості Ю.Р.Риболовлева, виходячи з добових доз для людини [18]. Діючою речовиною капсул “Пепонен” є олія гарбузового насіння. Капсули “Пепонен” виявляють загальнопротизапальну, протизапальну та знеболювальну активність.

У сироватці крові та гомогенаті простати визначали вміст ТБК-активних продуктів — показника перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [19], оскільки відомо, що при простатиті активується система ПОЛ [9, 12]. Як показник антиоксидантного захисту організму визначали рівень відновленого глутатіону (GSH) [20]. Функціональний стан передміхурової залози оцінювали за активністю кислої фосфатази (КФ) в гомогенаті органу [21]. Для оцінки андрогенізації організму та простати визначали рівень лужної фосфатази (ЛФ) та вираховували коефіцієнт КФ/ЛФ. Зменшення цього співвідношення у сироватці відносно інтактних тварин свідчить про падіння рівня андрогенів у крові шурів з контрольною патологією.

Як показали проведені дослідження, розвиток патології характеризується достовірним підвищенням кількості лейкоцитів та деяким збільшенням показника ШОЕ у крові експериментальних тварин щодо показників тварин з групи інтактного контролю (табл. 2). Також у групі тварин контрольної патології спостерігається падіння рівня антиоксидантного захисту, про що свідчить достовірне зниження у сироватці крові рівня GSH та деяке підвищення продуктів ПОЛ у сироватці та гомогенаті простати (табл. 3, 4). Про зниження андрогенів у сироватці крові тварин групи контрольної патології свідчить нижчий у порівнянні з групою інтактного контролю коефіцієнт КФ/ЛФ [12].

Внаслідок активації ферменту кислої фосфатази у гомогенаті простати відмічали збільшення

Таблиця 2

Результати дослідження речовини С на моделі простатиту, викликаного прошиванням простати

Показники	Групи тварин				
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Речовина С, 0,5 мг/кг	Речовина С, 1,0 мг/кг	Пепонен, 108,0 мг/кг
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	17,00±1,47	22,96±1,36*	15,11±0,58**	9,18±0,86*/**/****	16,79±1,50**
ШОЕ, мм/год	3,50±0,67	4,83±1,08	4,00±0,53	3,43±0,71	5,29±0,52
МКМЗ	0,58±0,04	0,53±0,02	0,53±0,03	0,56±0,06	0,55±0,03

Примітка:

* - відхилення вірогідні щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;

** - відхилення вірогідні щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$;

*** - відхилення вірогідні щодо групи препарату порівняння “Пепонен”, $p < 0,05$;

**** - відхилення вірогідні щодо групи дослідної речовини в дозі 0,5 мг/кг, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Вплив досліджуваної речовини С на показники сироватки крові

Групи тварин	Показники				
	Кисла фосфатаза, ммоль/г•л	Лужна фосфатаза, ммоль/г•л	КФ/ЛФ	Відновлений глутатіон, мкмоль/г	ТБК-активні продукти, мкмоль/л
Інтактний контроль (n=5)	0,56±0,07	5,57±0,56	0,10	2,98±0,21	0,30±0,03
Контрольна патологія (n=6)	0,46±0,04	7,70±1,04	0,06	1,37±0,17*	0,38±0,08
Доза 0,5 мг/кг (n=7)	0,69±0,10	5,95±0,86	0,11	1,87±0,10*/**	0,30±0,08
Доза 1,0 мг/кг (n=7)	0,56±0,10	4,58±0,33**	0,12	2,14±0,18*/**	0,22±0,05
Пепонен, 108,0 мг/кг (n=7)	0,54±0,08	5,92±0,60	0,09	2,52±0,16**	0,31±0,09

Примітка:

* - відхилення вірогідні щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;** - відхилення вірогідні щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$;*** - відхилення вірогідні щодо групи препарату порівняння "Пепонен", $p < 0,05$.

співвідношення КФ/ЛФ. Ці процеси супроводжувалися накопиченням продуктів ПОЛ та падінням рівня глутатіону в гомогенаті простати (табл. 4).

Уведення досліджуваної речовини у дозах 0,5 та 1,0 мг/кг на тлі патології сприяло зниженню кількості лейкоцитів до рівня показників інтактного контролю, нормалізації коефіцієнту КФ/ЛФ у сироватці і навіть його підвищення. Введення речовини на тлі патології приводило до відновлення антиоксидантного захисту організму експериментальних тварин. У тварин, які отримували речовину протягом всього експерименту, реєстрували достовірне щодо показників контрольної патології підвищення концентрації відновленого глутатіону, але ці показники не досягали рівня інтактного контролю. Концентрації ТБК-активних продуктів були на одному рівні з групою інтактного контролю, а під впливом дози 1,0 мг/кг — навіть нижчими. У гомогенатах простати тварин, які отримували досліджувану речовину, спостерігали вірогідне зниження рівня кислій фосфатази на дозі 1,0 мг/кг та незначне — на дозі 0,5 мг/кг, що, у свою чергу, позначається на зниженні коефіцієнта КФ/ЛФ. Під впливом речовини в дозі 1,0 мг/кг відмічали нормалізацію рівня ТБК-активних продуктів та відновлення концентрації глутатіону у гомогенаті простати.

Препарат порівняння "Пепонен" також вірогідно зменшує рівень лейкоцитів у крові, але не впливає на показник ШОЕ. Введення препарату порівняння сприяє відновленню коефіцієнта КФ/ЛФ, але менш виразно, ніж під дією досліджуваної речовини. Вплив капсул "Пепонен" на стан антиоксидантної системи також виявився невідрізним, оскільки рівень відновленого глутатіону в сироватці тварин був нижчим за показники у тварин з групи інтактного контролю. Рівень ТБК-активних продуктів у групі тварин, що отримували препарат порівняння, залишався на рівні інтактного контролю. Його введення приводить до підвищення коефіцієнта КФ/ЛФ, рівня відновленого глутатіону, але не впливає на рівень ТБК-активних продуктів у гомогенаті простати.

Експериментальна частина

Спектри ^1H -ЯМР синтезованих речовин записані на приладі "Varian WXR-400" (робоча частота 200 МГц) в DMSO- D_6 , внутрішній стандарт — ТМС. ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі "Specord M80" в таблетках КВг. Контроль чистоти одержаних сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254; елюент: толуол — гексан (9:1).

Таблиця 4

Вплив досліджуваної речовини В на показники в гомогенаті простати

Групи тварин	Показники				
	Кисла фосфатаза, ммоль/г•л	Лужна фосфатаза, ммоль/г•л	КФ/ЛФ	Відновлений глутатіон, мкмоль/г	ТБК-активні продукти, мкмоль/л
Інтактний контроль (n=5)	3,85±0,62	3,85±0,62	0,75	1,29±0,20	21,02±4,09
Контрольна патологія (n=6)	4,88±0,55*	4,60±0,57	1,06	0,83±0,11	26,92±8,69
Речовина В, 0,5 мг/кг (n=7)	4,24±0,52	4,58±0,75	0,92	1,38±0,31	16,48±2,99
Речовина В, 1,0 мг/кг (n=7)	2,72±0,46**	3,46±0,60	0,78	1,22±0,06	20,70±3,35
Пепонен, 108,0 мг/кг (n=7)	2,68±0,41**	3,62±0,27	0,74	1,10±0,07	27,84±10,46

Примітка:

* - відхилення вірогідні щодо групи інтактного контролю, $p < 0,05$;** - відхилення вірогідні щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$.

2-(4-Флуорофеніл)-6-гідроксиметил-9-метил-3,5-дигідро-4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідин-4-тіон (речовина А)

До 5 мл н-бутанолу додавали 0,5 г (2 ммоль) тіоаміду 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбонової кислоти, 0,5 г (4 ммоль) 4-флуоробензальдегіду і 0,1 мл піперидину. Реакційну масу кип'ятили зі зворотним холодильником до утворення осаду; суміш охолоджували, осад відфільтровували, промивали метанолом (2 x 5 мл) і кристалізували із ДМФА. Вихід — 69%, Т.пл. — >300°C, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ, м.д.: 14,08 (br.s, 1H, NH), 8,14 (s, 1H, H-7), 8,19 (m, 2H, Ar), 7,38 (t, 2H, Ar), 5,26 (br.s, 1H, OH), 4,50 (s, 2H, CH₂), 3,82 (s, 2H, CH₂), 2,44 (s, 3H, CH₃).

N-Феніл-2-[6-гідроксиметил-9-метил-2-(4-флуорофеніл)-5Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідин-4-ілсульфаніл]ацетамід (речовина В)

В 5 мл ДМФА розчиняли 0,35 г (1 ммоль) 6-гідроксиметил-9-метил-2-(4-флуорофеніл)-3,5-дигідро-4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідин-4-тіону, додавали 1,5 ммоль триетиламіну та 1,9 г (1,1 ммоль) N-феніламіду хлороцтової кислоти. Реакційну масу витримували при 70°C і постійно перемішували протягом 1 год і охолоджували. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали метанолом (2 x 5 мл) і кристалізували із ДМФА. Вихід — 76%, Т.пл. — 337°C, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ, м.д.: 10,45 (s, 1H, NH), 8,16 (s, 1H, H-7), 8,38 (dd, 2H, Ar₁), 7,62 (d, 2H, Ar₂), 7,31 (t, 2H, Ar₁), 7,10 (m, 3H, Ar₂), 5,31 (t, 1H, OH), 4,57 (d, 2H, CH₂), 4,31 (s, 2H, CH₂), 3,95 (s, 2H, CH₂), 2,49 (s, 3H, CH₃).

6-Гідроксиметил-9-метил-2-(4-метоксифеніл)-3,5-дигідро-4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідин-4-он (речовина С)

В 50 мл льодяної оцтової кислоти розчиняли 0,4 г (1 ммоль) 6-гідроксиметил-9-метил-2-(4-метоксифеніл)-3,5-дигідро-4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідин-4-тіону та додавали розчин 5 ммоль пергідролу в 5 мл льодяної оцтової кислоти. Суміш протягом 20 хв при постійному перемішуванні нагрівали до 70°C, а потім виливали в 300 мл холодної води. Надлишок Н₂О₂ розкладали слабким розчином КМnО₄. Розчин екстрагували хлороформом (2 x 5 мл); об'єднані екстракти висушували, випарювали під вакуумом і кристалізували із суміші етанол — ДМФА. Вихід — 84%, Т.пл. — >300°C, ¹H NMR (DMSO-d₆), δ, м.д.: 12,61 (br.s, 1H, NH), 8,11 (s, 1H, H-7), 8,08 (s, 2H, Ar), 7,03 (d, 2H, Ar), 5,24 (t, 1H, OH), 4,48 (s, 2H, CH₂), 3,83 (s, 3H OCH₃), 3,63 (s, 2H, CH₂), 2,40 (s, 3H, CH₃).

Вивчення протизапальної дії синтезованих похідних на моделі гострого ексудативного карагенінового запалення стопи у щурів

Дослідження проводили на щурах масою 150-170 г, яких вирощували в розпліднику віварію

ЦНДЛ НФаУ. Тварин утримували на стандартному раціоні у відповідності з установленими санітарно-гігієнічними нормами при температурі 19-24°C, вологості не більше 50%, з природним освітленням, у стандартних пластикових клітках [22]. Набряк стопи викликали субплантарним введенням у праву задню лапу 0,1 мл 1,0%-ного розчину карагеніну (Serva). Речовини А, В, С вводили внутрішньошлунково в дозах 0,5; 1,0; 2,0; 5,0; 10,0 мг/кг. Як препарат порівняння за протизапальною дією використовували диклофенак натрію у дозі 8,0 мг/кг (ЕД₅₀ за антиексудативним ефектом на даній моделі) [2, 15]. Досліджувані речовини та препарат порівняння вводили внутрішньошлунково за 1 год до ін'єкції флогогенного агента. Тварини групи контрольної патології одержували еквівалентну їх масі кількість води. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму лапи, який вимірювали у динаміці через 1, 2, 3, 4, 5 і 24 год за допомогою онкометра Захаревського А.С. [22].

Вивчення простатопротекторної дії речовини С на моделі простатиту, викликаного прошиванням простати

В експерименті були використані білі нелінійні щури-самці масою 280-300 г. Досліджувану речовину та препарат порівняння вводили внутрішньошлунково один раз на добу, починаючи з першого дня досліду. Оцінку розвитку патології та ефективності речовини проводили на 22-гу добу. У щурів брали кров з хвостової вени для клінічного аналізу. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом [22]. Видаляли та зважували міхурцеву залозу і розраховували її масовий коефіцієнт (МКМЗ).

Висновки

Здійснено синтез систематичних рядів похідних 2-арил-6-гідроксиметил-9-метил-3,5-дигідро-4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідинів; за допомогою методів ІЧ-, ПМР-спектроскопії та X-Ray-аналізу доведено їх будову. Проведено профілювання біологічної дії одержаних речовин з використанням методів віртуального скринінгу. Проведено вивчення протизапальної дії похідних ряду 4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідинів на моделі гострого ексудативного карагенінового запалення стопи у щурів. На моделі простатиту, викликаного прошиванням простати, встановлено, що 2-(4-метоксифеніл)-6-гідроксиметил-9-метил-3,5-дигідро-4Н-піридо[4',3':5,6]пірано[2,3-d]піримідин-4-он у дозах 0,5 та 1,0 мг/кг проявляє виражену простатопротекторну дію, яка у дозі 1,0 мг/кг перевищує активність цієї речовини у дозі 0,5 мг/кг та препарату порівняння — капсул "Пепонен" у дозі 108,0 мг/кг.

Література

1. Яковлева Л.В., Котелевець Н.В. // Мед. хім. — 2005. — Т. 7, №1. — С. 54-58.

2. *Компендиум 2000/2001 — лекарственные препараты // Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2000. — 1456 с.*
3. *Журавель И.А., Иващенко А.В., Коваленко С.Н., Борисов А.В., Окунь И.М., Ткаченко С.Е., Черных В.П. // Патент России. — RU 2269538 С1. — Заявка №2004138775/04 от 30.12.2004. — Опубл.: 10.02.2006. — Бюл. №4. — 16 с.*
4. *Балакин К.В., Иваненков Я.А., Шкурченко Н.Е. и др. // ЖОФХ. — 2004. — Т. 2, вып. 3 (7). — С.47-53.*
5. *Журавель И.А., Коваленко С.Н., Иващенко А.В. и др. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 3, вып. 1 (9). — С. 6-11.*
6. *Zhuravel' I.O., Kovalenko S.M., Ivashchenko A.V., Chernykh V.P. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 3, вып. 3 (11). — С. 3-8.*
7. *Мавров И. Половые болезни. — М.: АСТ-Пресс Книга, 2002. — 752 с.*
8. *Юнда И.Ф. Простатиты. — К.: Здоров'я, 1987. — 192 с.*
9. *Мартин И. Резник, Эндрю К. Новак. Секреты урологии. — С.Пб.: Vinot Publishers, 2002. — 400 с.*
10. *Кан Ц.В. // Матер. III Всесоюз. съезда урологов. — Мн, 1984. — С. 180-187.*
11. *Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. — Л.: Медицина, 1989. — 208 с.*
12. *Юнда И.Ф. Болезни мужских половых органов. — К.: Здоров'я, 1989. — 272 с.*
13. *Cox S.E., Childs S.J. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 91. — P. 134-139.*
14. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.*
15. *Яковлева Л.В. Дис. ... докт. фарм. наук. — Х., 1992. — 442 с.*
16. *Хейфец В.Х., Забежинский М.А., Хролович А.Б., Хавинсон В.Х. // Урология. — 1999. — №5. — С.48-53.*
17. *Шабад Л.М. Предрак в экспериментально-морфологическом аспекте. — М.: Медицина, 1967. — 384 с.*
18. *Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. // Докл. АН СССР — 1990. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.*
19. *Стальная И.Д., Гаршвили Т.Г. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.*
20. *Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методические рекомендации. — С.Пб.: ИКФ "Фолиант", 2000. — 104 с.*
21. *Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2-х т. Т. 1. — Мн: Беларусь, 2000. — 495 с.*
22. *Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. — К.: Вища шк., 1983. — 878 с.*

Надійшла до редакції 03.03.2006 р.