

SECTION: CHEMICAL SCIENCES.

SEKCJA: NAUKI CHEMICZNE.

How to cite: Rizak, G. (2024). Study of Acute Toxicity of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-r-6-r'-thieno[2,3-d]pyrimidines. *International Conference on Science, Innovations and Global Solutions*. (pp. 335-338). Futurity Research Publishing. <https://futurity-publishing.com/international-conference-on-science-innovations-and-global-solutions-archive/>

Study of Acute Toxicity of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-r-6-r'-thieno[2,3-d]pyrimidines

Різак Галина Вікторівна

*кандидат фармацевтичних наук, Благодійний фонд підтримки освіти, науки, науково-технічної та інноваційної діяльності, радник директора, м. Ужгород, Україна,
<https://orcid.org/0000-0002-0230-2366>*

Accepted: July 20, 2024 | **Published:** July 30, 2024 | **Language:** Ukrainian

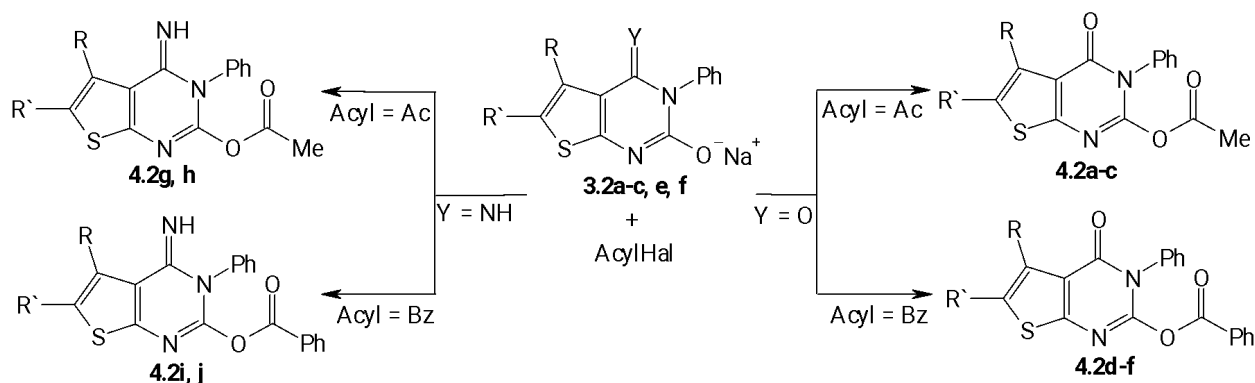
Abstract: The paper deals with the issue of obtaining a biologically active compound that will have the properties of a drug with the subsequent study of its acute toxicity. Thus, we have obtained compound 4.2a, which was subjected to the following pharmacological evaluation. The toxicological study of compound 4.2a was carried out in the laboratory by intragastric and intraperitoneal administration in the range of 5000-15000 mg/kg and 101-1000 mg/kg, respectively. No deaths of laboratory animals were observed during the acute toxicity study and an increase in the dose is considered appropriate. Thus, taking into account the results of the acute toxicity studies of compound 4.2a, it was established that it belongs to the fourth class of toxicity (low toxicity compounds). At the same time, according to the classification of K.K. Sidorov, compound 4.2a can be classified as practically non-toxic.

Keywords: acute toxicity, pharmacological evaluation, biological activity, toxicological studies.

Вступ

Біологічно активна речовина з потенційними властивостями лікарського засобу повинна відповідати, зокрема, двом найважливішим вимогам, а саме: високою специфічною активністю та низькою токсичністю (Різак, 2024; Різак, Шемчук, Левашов, Євсюкова, & Криський, 2011; Стефанов, 2001; Різак, Левашов, Черних, & Шемчук, 2010; Rizak, 2023). Так, під час ацилювання натрієвих солей 2-окси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.2a-c,e,f) галогенангідрідами карбонових кислот (ацетилхлорид, бензоїлхлорид) були виділені 2-ацилокси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідини (4.2a-j) (схема 1).

Схема 1



4.2a R = R' = Me; **4.2b** R + R' = (CH₂)₃; **4.2c** R + R' = (CH₂)₄; **4.2d** R = R' = Me; **4.2e** R + R' = (CH₂)₃; **4.2f** R + R' = (CH₂)₄; **4.2g** R + R' = (CH₂)₃; **4.2h** R + R' = (CH₂)₄; **4.2i** R + R' = (CH₂)₃; **4.2j** R + R' = (CH₂)₄.

Отже, під час проведення дослідження було встановлено, що сполуки 4.2a має високу біологічну активність. Тому, сполуки 4.2a потребує подальших досліджень, зокрема, на визначення її гострої токсичності (далі – ГТ).

Результати дослідження

Для оцінки токсико-фармакологічної оцінки біологічної дії фармакологічної речовини застосовують показник середня смертельна доза (далі – LD₅₀). Під час проведення дослідження на визначення LD₅₀ застосовують терапевтичний індекс (далі – ТІ). ТІ визначає співвідношення фармакологічної активності речовини між токсичною дозою.

З метою проведення скринінгу ГТ та визначення LD₅₀ сполуки 4.2a було використано загальноприйнятий метод дослідження, а саме: експрес-методом визначення LD₅₀ хімічних речовин, запропонований Пастушенко Т.В. зі співавторами.

Так, під час встановлення LD₅₀ нами було визначено інтервал токсичних доз на білих лінійних мишах, яким вводили сполуку 4.2a внутрішньошлунково (далі – ВШВ). Результати дослідження наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Результати дослідження ГТ сполуки 4.2a на білих лінійних мишах

Доза введення, мг/кг	Кількість тварин	Летальні випадки / Кількість тварин
5200	3	0/3

5800	3	0/3
6820	3	0/3

Джерело: власна розробка автора

На підставі одержаних результатів, було встановлено які низьку токсичність сполуки 4.2а при дозах введення 5200 - 6820 мг/кг. Тому, було збільшено дозу введення сполуки 4.2а для встановлення ГТ.

Отже, враховуючи попередню інформацію щодо небезпечності сполуки 4.2а, нами обрані дози для ВШВ та внутрішньоочеревого введення (далі – ВЧВ) такі: 9630 мг/кг (1 група), 11210 мг/кг (2 група) - ВШВ; 9639 мг/кг (3 група) і 11210 мг/кг (4 група) - ВЧВ. Як і у попередньо досліджені, визначення ГТ проводили на білих лінійних мишах (вагою 18-25 г) одностатевих. Отримані результати дослідження наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати дослідження ГТ сполуки 4.2а (ВШВ та ВЧВ)

Доза введення, мг/кг	Кількість тварин	Летальні випадки/ Кількість тварин
9360	3	0/3
11210	3	0/3
9360	3	0/3
11210	3	0/3

Джерело: власна розробка автора

Також, було проведено дослідження на вивчення ГТ на білих лінійних мишах обох статей (вагою 180-200 г) по 3 особини у кожній групі. Сполуку 4.2а вводили ВЧВ в дозах: 5620 мг/кг, 6300 мг/кг, 6680 мг/кг. Отримані результати дослідження наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати ГТ сполуки 4.2а при ВЧВ

Доза введення мг/кг	Кількість тварин	Летальні випадки/ Кількість тварин
5620	3	0/3
6300	3	0/3
6680	3	0/3

Джерело: власна розробка автора

Враховуючи результати дослідження, які наведено у табл. 3 сполука 4.2а володіє низькою токсичною активністю та не призводила до загибелі лабораторних тварин, яким її вводили у різних дозах.

Висновки

Отже, враховуючи результати досліджень ГТ сполуки 4.2а встановлено, що вона відноситься до четвертого класу токсичності (малотоксичні сполуки) з врахуванням шляху її введення, а саме : ВШВ - 5000-15000 мг/кг; ВЧВ - 101-1000 мг/кг. Таким чином, ВШВ сполуки 4.2а доза введення складає 5000 мг/кг на масу тіла. При цьому під час проведення визначення ГТ не спостерігалось загибель лабораторних тварин та збільшення дози введення вважається доцільним. Тому, за класифікацією Сидорова К.К, сполука 4.2а може бути віднесена до практично нетоксичних.

Подяка

Авторка висловлює особливу подяку академіку НАН України, д. фарм. н., д. хім. н., проф. В.П. Черних, д. хім. н., проф. Л.А. Шемчуку, д. хім. н., проф. С.М. Хрипаку, за надання можливості проведення наукових досліджень на сучасному рівні, за керування цим напрямком досліджень та обговорення їх результатів, д. біол. н., проф. Л.М. Малоштан та к. мед. н. В.В. Казмірчуку за співпрацю та проведення біологічних досліджень.

Література

Rizak, G. V. (2023). Search for biologically active substances using the example of 2.4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2.3-d]pyrimidines, prospects for their use in pharmacy and medicine. *Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya Jurnalı = Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*, 23(1), 29-46.

Різак, Г. (2024). Синтез уреїдних похідних 2-аміно-3-карбетокси(ціано)тіофенів і вивчення їх циклізації. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, (1), 18-25. <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-1-3>

Різак, Г. В., Шемчук, Л. А., Левашов, Д. В., Євсюкова, В. Ю., & Криський, О. С. (2011). Синтез 2-ацилокси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів та амідоксидів β -(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл) пропіонових кислот та їх антимікробна активність. *Вісник фармації*, (4), 39-41.

Різак, Г. В., Левашов, Д. В., Черних, В. П., & Шемчук, Л. А. (2010). Дослідження реакції ацилювання для похідних тієно[2,3-d]піримідинів, які містять атом Оксигену в положенні 2. VII Національний з'їзд фармацевтів України, Харків, 14-17 вересня. Тези доп.

Стефанов, О. В. (Ред.). (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації* (с. 292-297). Київ: Видавничий дім „Авіценна”.

Rizak, G. V. (2023). Search for biologically active substances using the example of 2.4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2.3-d]pyrimidines, prospects for their use in pharmacy and medicine. *Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya Jurnalı = Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*, 23(1), 29-46.