

Recommended by Doctor of Medicine, professor A.I.Bereznyakova

UDC 615.275.4:547.822.7:616.36-002:616.127

## THE STUDY OF A POSSIBLE GENERAL TOXICAL ACTION OF 5,7-DIHYDRO-1H-PYRROLO[2,3-d]PYRIMIDINE DERIVATIVES

O.V.Sevryukov, V.A.Volkovoy, S.V.Kolisnyk, K.M.Sytnik

National University of Pharmacy

*Key words: acute toxicity; chemical substance 5,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine*

*It has been experimentally proven that with the intraperitoneal way of introduction of Dezapur the maximum tolerated dose for mice is 2000 mg/kg, the least toxic dose – 1000 mg/kg, the median lethal dose – 3000 mg/kg. When the dose of 3500 mg/kg was introduced to rats one animal died; in the dose of 5000 mg/kg there was 100% death of animals, the median lethal dose was 4500 mg/kg of the animal's weight. In intragastric introduction the maximum dose of Dezapur for mice was 6000 mg/kg, for rats it was 11000 mg/kg; by the end of the observation period all animals were alive and alert. According to K.K.Sydorov classification the derivative with the code of KMS-211 ("Dezapur") has been proven to belong to practically nontoxic substances (the VI class of toxicity).*

While researching a new drug, along with the study of its medicinal properties, it is mandatory to study the general toxic action to verify the nature of severity of its damaging effects on the body of experimental animals and assess the safety [8].

The study of acute toxicity parameters allows to obtain the necessary information for determining the level of toxicity, the relationship between the dose and adverse effects, and to carry out a comparative assessment of toxicity of new substances with the already known ones, the most effective prototypes or analogues, which are widely used in medical practice. One of the toxicological characteristics of a pharmacological drug is LD<sub>50</sub> value determined when studying acute toxicity [5, 10].

To study the acute toxicity 15 compounds – derivatives of 5,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine have been selected. They were obtained at the Department of Organic Chemistry by associate professor K.M. Sytnik under the code of KMS-140, 162, 163, 164, 166, 168, 172, 174, 176, 178, 179, 191, 211, 214, 217. When studying the pharmacological properties (antihypoxic,

antioxidant) the compound with the code of KMS-211 conventionally called "Dezapur" has shown the greatest activity [4, 6, 7].

### Materials and Methods

The median lethal dose was studied in two species of animals: outbred white mice weighing 18-20 g and white rats weighing 180-200 g with two routes of administration – intragastric and intraperitoneal injections. Using two species of animals serves to determine their sensitivity to the drug, which allows us to extrapolate the results to a human [2, 3, 11].

When studying the acute toxicity of "Dezapur" the compound was injected to mice intragastrically in the doses from 3500 mg/kg to 6000 mg/kg of the animal's body weight and intraperitoneally from 1000 mg/kg to 3500 mg/kg; rats were injected intragastric doses from 6000 mg/kg to 11000 mg/kg of the animal's body weight and intraperitoneal doses from 2500 mg/kg to 5000 mg/kg [1, 9].

### Experimental Part

The results of determination of acute toxicity of "Dezapur" are given in Tab. 1-4.

Table 1

Determination of the acute toxicity of "Dezapur" in mice by intragastric injection (n=6)

Series	Dose, mg/kg	Surviving animals, number	Mortality of animals	
			number	%
I	3500	6	0	0.00
II	4000	6	0	0.00
III	4500	6	0	0.00
IV	5000	6	0	0.00
V	5500	6	0	0.00
VI	6000	6	0	0.00

Table 2

Determination of the acute toxicity of "Dezapur" in rats by intragastric injection (n=6)

Series	Dose, mg/kg	Surviving animals, number	Mortality of animals	
			number	%
I	6000	6	0	0.00
II	7000	6	0	0.00
III	8000	6	0	0.00
IV	9000	6	0	0.00
V	10000	6	0	0.00
VI	11000	6	0	0.00

Table 3

Determination of the acute toxicity of "Dezapur" in mice by intraperitoneal injection (n=6)

Series	Dose, mg/kg	Surviving animals, number	Mortality of animals	
			number	%
I	1000	6	0	0.00
II	1500	6	0	0.00
III	2000	6	0	0.00
IV	2500	5	1	16.70
V	3000	3	3	50
VI	3500	0	6	100

Table 4

Determination of the acute toxicity of "Dezapur" in rats by intraperitoneal injection (n=6)

Series	Dose, mg/kg	Surviving animals, number	Mortality of animals	
			number	%
I	2500	6	0	0.00
II	3000	6	0	0.00
III	3500	5	1	16.70
IV	4000	4	2	33.33
V	4500	3	3	50
VI	5000	0	6	100

The data presented in Tab. 1-2 indicate that with the intragastric administration the maximum possible doses of "Dezapur" are 6000 mg/kg in mice and 11000 mg/kg in rats. By the end of the observation period all animals remained alert, active, with good appetite and shiny hair.

Analysis of the results (Tab. 3-4) indicates that the most tolerated dose for mice is 2000 mg/kg, the least toxic dose is 1000 mg/kg, the median lethal dose is 3000 mg/kg.

With intraperitoneal administration of "Dezapur" to rats in the dose of 3500 mg/kg one animal died; in the dose of 5000 mg/kg there was 100% death. The median lethal dose is 4500 mg/kg of the animal's body weight.

#### CONCLUSIONS

According to K.K. Sydorov classification and taking the route of administration into account "Dezapur" refers to practically nontoxic substances (the VI class of toxicity).

#### REFERENCES

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / Під ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте: Метод. рекомендації. / Под ред. проф., акад. РАМН П.И. Сидорова. – Архангельск, 2002. – 15 с.
3. Штабский Б.М., Красовский Г.Н., Кудрина В.Н. и др. // Гигиена и санитария. – 1980. – №10. – С. 41-44.
4. Caro A.A., Cererbum A.I. // Annu Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – Vol. 44. – P. 27-42.
5. Giri D.K., Ghosh R.C., Mondal M. // Ind. J. of Veterinary Pathol. – 2014. – Vol. 38 (1). – P. 33-38.
6. Maes M., Fisar Z., Medina M., Scapagnini G. // Inflammopharmacol. – 2012. – Vol. 20(3). – P. 127-150.
7. Matalka I.I., Fatlauri L.A., Mhaidat N.M. // Intern. J. of Physiol., Pathophysiol. and Pharmacol. – 2013. – Vol. 5, №2. – P. 102-108.
8. Morales G., Peredes A., Olivares A. et al. // Biol. Res. – 2014. – Vol. 47 (6). – P. 10-17.
9. Porter S.N., Howard G.S., Butler R.N. // Eur. J. of Pharmacol. – 2000. – №397. – P. 1-9.
10. Tomohiro I., Tomoko O. // Regulatory Toxicol. and Pharmacol. – 2014. – Vol. 68 (2). – P. 240-249.
11. Weiss R.F., Fintelmann V. Herbal Medicine. – Stuttgart – New York: Thieme, 2000. – 438 p.

#### ВИЗНАЧЕННЯ МОЖЛИВОЇ ЗАГАЛЬНОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ

##### 5,7-ДИГІДРО-1Н-ПІРОЛО[2,3-d]ПІРИМІДИНУ

О.В.Севрюков, В.А.Волковой, С.В.Колісник, К.М.Ситнік

**Ключові слова:** гостра токсичність; похідні 5,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-d]піримідину

Гостру токсичність похідних вивчали на лабораторних тваринах (мишах, щурах) при двох шляхах введення (внутрішньошлунковому, внутрішньоочеревинному). Експериментально доведено, що при внутрішньоочеревинному введенні Дезапуру найкраще переносима доза для мишей становить 2000 мг/кг, найменш токсична доза – 1000 мг/кг, середньосмертельна доза – 3000 мг/кг. При введенні щурам у дозі 3500 мг/кг загинула 1 тварина, а у дозі 5000 мг/кг загинуло 100% тварин, середньосмертельна доза складала 4500 мг/кг маси тварини. При внутрішньошлунковому введенні максимально можливої дози Дезапуру мишам 6000 мг/кг, щурам 11000 мг/кг усі тварини до кінця терміну спостереження залишалися живими і бадьорими. Встановлено, що похідне під шифром KMS-211 (Дезапур) за класифікацією К.К. Сидорова з урахуванням шляху введення належить до практично нетоксичних речовин (VI клас токсичності).

**ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
5,7-ДИГИДРО-1Н-ПИРРОЛО [2,3-d]ПИРИМИДИНА****А.В.Северюков, В.А.Волковой, С.В.Колесник, К.М.Сытник**

**Ключевые слова:** острая токсичность; производные 5,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидина

Острую токсичность производных изучали на лабораторных животных (мышах, крысах) при двух путях введения (внутрижелудочном, внутривентральном). Экспериментально доказано, что при внутривентральном введении Дезапур наиболее переносимая доза для мышей составляет 2000 мг/кг, наименее токсичная доза – 1000 мг/кг, среднесмертельная доза – 3000 мг/кг. При введении крысам в дозе 3500 мг/кг погибло одно животное, а в дозе 5000 мг/кг наблюдалось 100% гибели животных, среднесмертельная доза составляла 4500 мг/кг массы животного. При внутрижелудочном введении максимально возможной дозы Дезапур мышам 6000 мг/кг, крысам 11000 мг/кг все животные до конца срока наблюдения оставались живыми и бодрыми. Доказано, что производное под шифром KMS-211 (Дезапур) по классификации К.К.Сидорова с учетом пути введения относится к практически нетоксичным веществам (VI класс токсичности).