



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **17502** (13) **U**
(51) МПК (2006)
C07D 239/553 (2006.01)
C07C 21/00
A61K 33/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

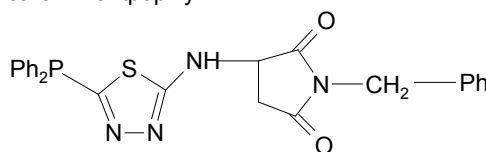
(54) СПОЛУКА N-БЕНЗИЛ-3-[5'-(2"-АМІНОТІАДІАЗОЛІЛ)ДИФЕНІЛФОСФІНО]-СУКЦИНІМІД, ЯКА МАЄ ПОТЕНЦІЙНУ ФІЗІОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) u200606002
(22) 31.05.2006
(24) 15.09.2006
(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.
(72) Пецушак Богуслава, АТ, Вельчинська Олена Василівна
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

2

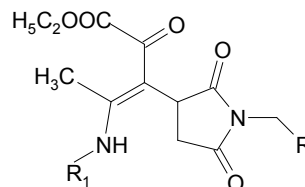
(57) **Сполука** N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукцинімід, яка має потенційну фізіологічну активність, загальної формули:



Корисна модель відноситься до медицини, а саме, до нейрофармакології. Сполука N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукцинімід (далі, сполука), відноситься до середньотоксичних та протисудомної активності не проявляє, але потенціює судомні ефекти у лабораторних тварин, які виникають в наслідок дії коразолу.

Велика кількість похідних малеїнімідів на даний момент є відомими лікарськими засобами, що активно застосовуються в медицині завдяки їх високій фізіологічній активності [1, 2, 3]. Іміди бурштинової кислоти (2,5-піролідіндіони) здатні відновлювати обмінні процеси в центрах кори головного мозку і особливо в підкоркових ядрах, нормалізувати їх функції. Тому ці препарати часто використовують з вальпроатом натрію, для підвищення ефективності останнього. Необхідно зазначити, що сумісне використання цих двох препаратів призводить до збільшення рівня сукцинімідів у крові. Останнім часом окрім антиконвульсивної дії у імідів ненасичених карбонових кислот було виявлено психотропну активність (слабкий стимулюючий ефект), α -заміщенні амінокроtonові ефіри характеризуються слабким ефектом типу антидепресантів.

Армянські вчені для сполук загального вигляду:

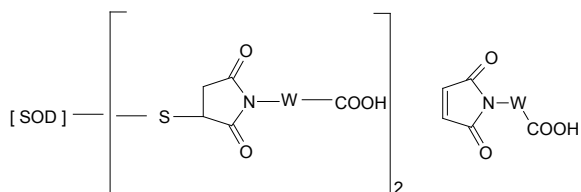


виявили стійкий антидепресантний ефект [4].

Описано [5], що N-алкілмалеїніміди можуть виконувати роль інгібіторів нітрифікації амонійних сполук із сечі, а N-етилмалеїніміди мають потенційну здатність контролювати процес розвитку зубного карієсу [6].

N(арилалкіл)-малеїніміди були отримані в реакції малеїнового ангідриду і N(арилалкіл)-амінів. Була досліджена їх антимікробна активність. N(арилалкіл)-малеїніміди проявляли антибактеріальну активність по відношенню до грампозитивних бактерій таких як: *Bacillus subtilis* і *Staphylococcus aureus*. Майже всі виявляли антибактеріальну активність до грамнегативних бактерій таких як: *Escherichia coli*, але були неактивні до *Pseudomonas aeruginosa*. Всі N-(арилалкіл)-малеїніміди проявляли активність до дріжджових і міцелійних грибів [7]. В роботах [8, 9] представлено нові похідні малеїнімідів, які мають противиразкову та антиішемічну активність:

(13) **U**(11) **17502**(19) **UA**



Інтерес до цього класу сполук, як до потенційного джерела протиепілептичних препаратів, виник після експериментальних досліджень проведених науковцями у 1936 році [10].

Авторами роботи [11] шляхом С-фосфорилування N,N-диалкіл-N'-гетарилформамідинів отримано нову сполуку 5-(2-амінотіадіазоліл)дифенілфосфін, яка аналогічно може реагувати з малеїнімідами шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку.

Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [12, 13].

Структурні аналоги продукту реакції між N-бензилмалеїнімідом та 5-(2-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіном з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (літературний опис відсутній).

В основу корисної моделі поставлено дослідження токсичності сполуки N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл) дифенілфосфіно]-сукцинімід (далі сполука) під час вивчення її протисудомної активності після підшкірного введення до організму лабораторних тварин коразолу.

Сполука, яка має потенційну фізіологічну активність, отримана шляхом взаємодії 5-(2-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіну з N-бензилмалеїнімідом у молярному співвідношенні 1:1.

Реакції проводилися у системі розчинників (безводний бензол - безводний піридин) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші 4 години з метою забезпечення отримання N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл) дифенілфосфіно]-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями.

Експерименти щодо вивчення токсичності сполуки під час вивчення її протисудомної актив-

ності проведені на білих нелінійних мишах з масою тіла 22±2г. Кількість лабораторних тварин - 6. Сполука, розчинена у фізіологічному розчині, вводилася одноразово, підшкірно, за 30 хвилин до введення коразолу.

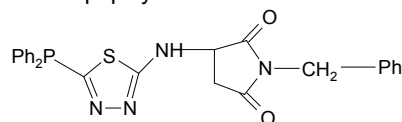
Критерієм оцінки токсичності вважався відсоток загибелі лабораторних тварин, критерієм протисудомної активності - відсоток гальмування судомних ефектів у лабораторних тварин після введення коразолу. Вивчення параметрів токсичності проводилось у дослідах на білих нелінійних мишах. Результати досліду обраховувались у альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистична обробка проведена по В.Б. Прозоровському та ін. [14].

Експерименти показали, що сполука відноситься до середньотоксичних сполук, ЛД₅₀ її становить 650 (560-750)мг/кг (таб.1).

У 100% лабораторних тварин розвивалися судомні ефекти після введення фізіологічного розчину досліджуваної сполуки, а потім через 30 хвилин - коразолу, що свідчить про відсутність у неї протисудомної активності. Під час досліджень у лабораторних тварин спостерігалися сильні судоми, кровотеча з рота. При введенні фізіологічного розчину досліджуваної сполуки до організму лабораторних тварин зареєстровано відсоток загибелі тварин - 100%.

Таким чином, можна зробити висновок, що сполука відноситься до середньотоксичних та не проявляє протисудомну активність, а потенціює судомну дію коразолу паралельно викликаючи кровотечі. Однак, сполука може бути перспективною як потенційно фізіологічно активна з метою подальшого вивчення її можливих фізіологічних властивостей.

Таблиця - Параметри токсичності та фізіологічної активності сполуки N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл) дифенілфосфіно]-сукцинімід, загальної формули:



| Назва сполуки | Спосіб введення | Кількість лабораторних тварин (білі нелінійні миші) | ЛД ₅₀ (миші, мг/кг) | Протисудомна активність |
|---|-----------------|---|--------------------------------|--|
| N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл) дифенілфосфіно]-сукцинімід | підшкірно | 6 | 650 (560-750) | Відсутня. Потенціює судомні ефекти, кровотечі. |

Таким чином, сполука, що заявляється, відноситься до середньотоксичних, ЛД₅₀ її становить 650 (560-750)мг/кг та не проявляє протисудомну активність, а потенціює судомну дію коразолу паралельно викликаючи кровотечі.

Однак, сполука може бути перспективною як потенційно фізіологічно активна з метою подальшого вивчення її можливих фізіологічних властивостей.

Завданням корисної моделі є дослідження токсичності сполуки N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл) дифенілфосфіно]-сукцинімід під час вивчення її протисудомної активності після підшкірного введення до організму лабораторних тварин коразолу.

Вивчення токсичності під час дослідження протисудомної активності сполуки N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл) дифенілфосфіно]-сукцинімід

проводилося у відділі нейрофармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України.

Джерела інформації

1. Фармакотерапия эпилепсии у детей и клиническая фармакология противосудорожных средств. - Л. - 1988. - 20с.

2. Эди М.Ж., Тайлер Дж.Х. Противосудорожная терапия, - М.: Медицина, 1983. -С.143-163.

3. Машковский Д.С. Засоби, які впливають на центральну нервову систему. - К.: Наукова думка, 1991. - С.43-44.

4. Лулукян К.К., Агбалян С.Г. // Армянский химический журнал. - 1981. - т.34, №3. -С.232-235.

5. Shimizu Toshio, Tech. Res. Lab., Asahi Chem. Ind., Co., Ltd, Fuji, Japan 416. Soil Sci. Plant Nutr. (Tokio), 1986, 32(2). // Chem. Abstr. - 1986. - Vol.105, 132862d, P.585-592.

6. Nakamuza Y., (Sch. Dent., Nippon Dent. Univ., Niigata, Japan, 951) Shigaku 1986, 74(4), 751-62 (Japan) // Chem. Abstr. - 1987. - Vol.106. - 67p.

7. Watanabe S., Igarashi Y., Yagami K. // Chem. Abstr. - 1992. - Vol.116,190904g.

8. Jnove Massayasu, Jwao Ebashi, Tetsuo Tkigawo Eur. Pat. Appl. Ep 507,348 -(C1.C12N9/02),

07.Oct.1992, Jp. Appl. 91/102,023,05. Apr. 1991.//Chem. Abstr. -1993.-Vol.118,55129j.

9. Ebata Y., Takigawa T. and all. (Kuraruy Co., Ltd) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04,308,567 [92,308,567] (C1.C07D207/452), 30. Oct. 1992. // Chem. Abstr. - 1993. -Vol.118,254741c.

10. Amagat P. // Traite de Chemie Organique. - 1941. - Vol.13. - P.502-521.

11. Ошовский Г.В., Толмачев Ф.Ф., Меркулов А.С., Пинчук А.М. Тиадиазолфосфины с азотсодержащими заместителями.// ХГС - 1997, №10, С.1422 -1424.

12. Вельчинська О.В., Кузьменко І.Й., Драпайло А.Б. Синтез нових похідних заміщених малейнімідів як потенційних фізіологічно активних агентів. Тези. доп. XVIII-ої Укр.конф.з орг.хімії. 1998. Дніпропетровськ. с.369.

13. Вельчинская Е.В., Кузьменко И.И., Кулик Л.С. Синтез новых производных замещенных урацилов и пиримидинов.// Хим. - фарм. журн. Москва. - 1999, №3, С.40-42.

14. Прозоровський В.Б., Прозоровський В.П., Демченко В.М. Експрес метод визначення середньої ефективності дози та її помилки. // Фармакол. та токсикол. -1978.- Вип.4. - С.497.