



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **17501** (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

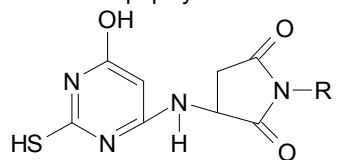
(54) СПОЛУКА N-ФЕНІЛ-3-(УРИДИН-2'-ТІО-4'-ГІДРОКСІ-6'-АМІНО)-СУКЦИНІМІД, ЯКА МАЄ ПОТЕНЦІЙНУ ФІЗІОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) u200606001
(22) 31.05.2006
(24) 15.09.2006
(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.
(72) Вельчинська Олена Василівна, Пецушак Богуслава, АТ
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
(57) Сполука N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід, яка має потенційну фізіологічну активність,

2

загальної формули:



де R=Ph.

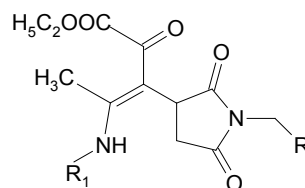
Корисна модель відноситься до медицини, а саме, до нейрофармакології. Сполука N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід (далі, сполука), відноситься до середньотоксичних та протисудомної активності не проявляє, але потенціює судомні ефекти у лабораторних тварин, які виникають в наслідок 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]. Етосуксімід слугує препаратом першого ряду при малих та моноклонічних приступах епілепсії. Має захисну дію при міоклонічних нападах генералізованої епілепсії, у тому числі і при вроджених формах, якщо вони не пов'язані зі структурними аномаліями мозку. При інших формах епілепсії препарат не ефективний. Окрім цього, препарат має ще й анальгезуючу дію, при невралгії трийничного нерву, але за ефективністю він поступається карбамазепіну. Для усіх препаратів цієї групи характерні такі побічні прояви: порушення функції ШКТ (біль, розлади травлення), ЦНС (у вигляді дискенізії), алергічні реакції з еозинофілією та іншими порушеннями крові, а також червона вовчанка.

Препарати цієї групи пригнічують моторні центри кори великого мозку і підвищують судомний поріг. Впливу на концентрацію ГАМК в мозку вони в терапевтичних дозах не мають [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 сукцимідів у крові. Останнім часом окрім антиконвульсивної дії у імідів ненасичених карбонових кислот було виявлено психотропну активність (слабкий стимулюючий ефект), α -заміщені амінокротонові ефіри характеризуються слабким ефектом типу антидепресантів.

Армянські вчені для сполук загального вигляду:



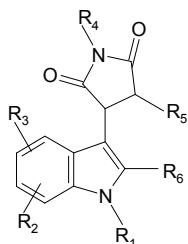
виявили стійкий антидепресантний ефект [4].

Описано [5], що N-алкілмалеїніміди можуть виконувати роль інгібіторів нітрифікації амонійних сполук із сечі, а N-етилмалеїніміди мають потен-

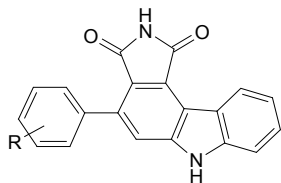
(13) **U**(11) **17501**(19) **UA**

ційну 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]. Антиалергічна дія та імунотерапевтична активність описана для похідних малеїнімідів - біс(індоліл)малеїнімідів [8, 9]:

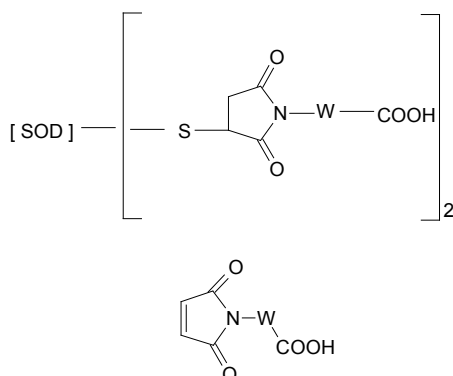


Протимікробна дія знайдена у N-(діалкілфеніл)-малеїнімідів та N-(аріл/алкіл)-малеїнімідів [7, 10]. Авторами роботи [11] описана фізіологічна дія похідних малеїнімідів - 1,3-діоксо-4-фенілпіроло-(3,4-е)карбазолів загальної формули:



як кардіоваскулярних агентів. Крім того, деякі з них потенціюють інгібіторів протеїнази.

В роботах [12, 13] представлено нові похідні малеїнімідів, які мають противиразкову та антишемічну активність:



Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні малеїнімідів з потенційними фізіологічними властивостями шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [14, 15].

Структурні аналоги вищевказаного продукту реакції між N-фенілмалеїнімідом та 2-тіо-4-гідроксі-6-амінотіоурацилом з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (літературний опис відсутній).

В основу корисної моделі поставлено дослідження токсичності сполуки N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-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 N-фенілмалеїніміду та 2-тіо-4-гідроксі-6-амінотіоурацилу у молярному співвідношенні 1:1.

Реакції проводилися у системі розчинників (вода - ізопропіловий спирт, 1:1,5) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші 9 годин з метою забезпечення отримання сполуки, яка має потенційну фізіологічну активність.

Експерименти щодо вивчення токсичності сполуки під час вивчення її протисудомної активності проведені на білих нелінійних мишах з масою тіла 22±2г. Кількість лабораторних тварин - 6. Сполука, розчинена у фізіологічному розчині, вводилася одноразово, підшкірно. Сполука у вигляді фізіологічного розчину вводилася за 30 хвилин до введення коразолу.

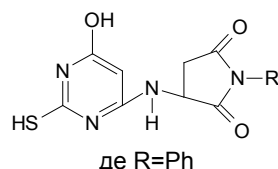
Критерієм оцінки токсичності вважався відсоток загибелі лабораторних тварин, критерієм протисудомної активності - відсоток гальмування судомних ефектів у лабораторних тварин після введення коразолу. Вивчення параметрів токсичності проводилось у дослідах на білих нелінійних мишах. Результати досліду обраховувались у альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистична обробка проведена по В.Б. Прозоровському та ін. [16].

Експерименти показали, що сполука відноситься до середньотоксичних сполук, ЛД₅₀ її становить 708 (590-840)мг/кг (табл.1).

У 83-100% 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. При введенні фізіологічного розчину досліджуваної сполуки до організму лабораторних тварин зареєстровано відсоток загибелі тварин - 17%.

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

Параметри токсичності та фізіологічної активності сполуки
N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід, загальної формули:



| Назва сполуки | Спосіб введення | Кількість лабораторних тварин (білі нелінійні миші) | LD ₅₀ (миші, мг/кг) | Протисудомна активність |
|---|-----------------|---|--------------------------------|-------------------------------------|
| N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід | підшкірно | 6 | 708 (590-840) | Відсутня. Потенціює судомні ефекти. |

Таким чином, сполука, що заявляється, відноситься до середньотоксичних, LD₅₀ її становить 708 (590-840)мг/кг та не проявляє протисудомну активність, а навпаки, потенціює судомні ефекти, які виникають після введення коразолу.

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-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід під час вивчення її протисудомної активності після підшкірного введення до організму лабораторних тварин коразолу.

Вивчення токсичності під час дослідження протисудомної активності сполуки N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-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., Тайер 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. Лулуян К.К., Агбалян С.Г. //Армянский химический журнал. -1981. -т.34, №3. -С.232-235.

5. Shimizu Toshio, Tech. Res. Lob., Asahi Chem. Ynd., 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., Nirgata, 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. Schultz, Michael, Tsaklakidis, Christos and all. Ger.Offen. De 4,005,970 (C1.C07D403/04), 29 Aug. 1991. //Chem. Abstr. -1991. -Vol.115. -P.848.

9. Tsaklakidis Christos, Schultz Michael and all. Ger.Offen. De 4,005,969 (C1.C07D403/14), 29 Aug. 1991. //Chem. Abstr. -1991. -Vol.115. -P.931.

10. Watanabe S., Jgarashi Y. and all. (Fac. Eng., Chiba Univ., Chiba, Japan, 260) Ynt. Y. Mater. Prod. Technol. 1990, 5(4), 387-91 (Eng) //Chem. Abstr. -1991. -Vol.115, 45931p.

11. Kleinschorth Y., Hartenstein Y. and all. U.S. US4,912,107 (C1.514-232,5; A61k31/40); 27. Mar. 1990, DE Appl. 3,833,008, 29. Sep. 1988. //Chem. Abstr. -1990. -Vol.113, 191154n.

12. 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.

13. 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.

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

15. 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.

16. 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.

