



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76761** (13) **U**  
(51) МПК

**C07D 239/553** (2006.01)

**C07C 21/18** (2006.01)

**C07C 21/185** (2006.01)

**A61K 33/16** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2012 08939**

(22) Дата подання заявки: **20.07.2012**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.01.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.01.2013, Бюл.№ 1**

(72) Винахідник(и):

**Вельчинська Олена Василівна (UA),  
Пецушак Богуслава Йосиповна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,  
бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

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

**(57) Реферат:**

Сполука N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукцинімід має потенційну фізіологічну активність.

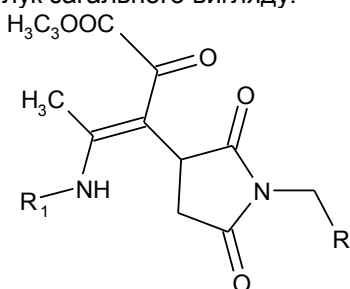
**UA 76761 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до нейрофармакології.

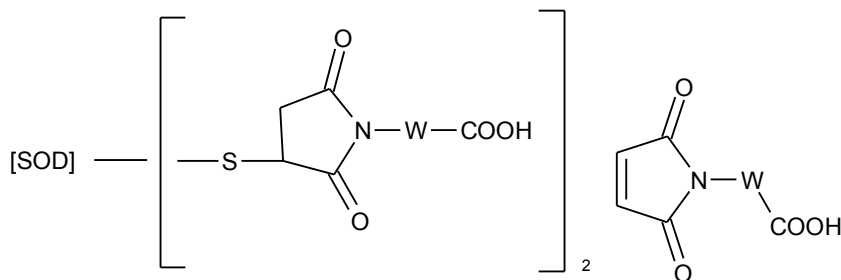
Сполука N-бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукцинімід (далі, сполука), належить до середньотоксичних та протисудомної активності не проявляє, але потенціює судомні ефекти у лабораторних тварин, які виникають в наслідок дії коразолу.

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 сукцимідів у крові. Останнім часом окрім антиконвульсивної дії у імідів ненасичених карбонових кислот було виявлено психотропну активність (слабкий стимулюючий ефект), а-заміщені амінокротонові ефіри характеризуються слабким ефектом типу антидепресантів. 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(арил\алкіл)-малеїніміди були отримані в реакції малеїнового ангідриду і N(арил\алкіл)-амінів. Була досліджена їх антимікробна активність. N(арил\алкіл)-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-(арил\алкіл)-малеїніміди проявляли активність до дріжджових і мицелійних грибів [7]. В роботах [8, 9] представлено нові похідні малеїнімідів, які мають противиразкову та антиішемічну активність:



Інтерес до цього класу сполук, як до потенційного джерела проти епілептичних препаратів, виник після експериментальних досліджень проведених науковцями у 1936 році [10]. Авторами роботи [11] шляхом С-фосфорилування N, N'-діалкіл-N'-гетарил-формамідинів 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 задачу дослідити токсичність 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 безводних розчинників (бензен-піридин) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші 4 год. з метою забезпечення отримання N-

бензил-3-[5'-(2"-амінотіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукциніміду з потенційними фізіологічними властивостями.

Експерименти щодо вивчення токсичності сполуки під час вивчення її протисудомної активності проведені на білих нелінійних мишах з масою тіла  $22 \pm 2$  г. Кількість лабораторних тварин - 6. Сполука, розчинена у фізіологічному розчині, вводилася одноразово, підшкірно, за 30 хв. 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 дослідях на білих нелінійних мишах. Результати дослідження обраховувались у альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистична обробка проведена по В.Б. Прозоровському та ін. [14].

Експерименти показали, що сполука належить до середньотоксичних сполук,  $LD_{50}$  її становить 650 (560-750) мг/кг (див. таблицю).

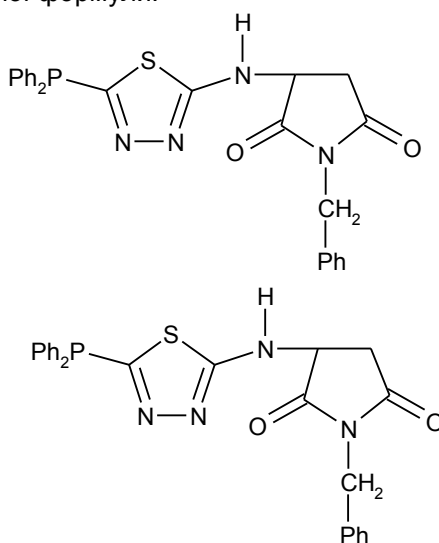
У 100 % лабораторних тварин розвивалися судомні ефекти після введення фізіологічного розчину досліджуваної сполуки, а потім через 30 хв. - коразолу, що свідчить про відсутність у неї протисудомної активності. Під час досліджень у лабораторних тварин спостерігалися сильні судоми, кровотеча з рота. При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

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

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

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

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



Таблиця

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

Сполука належить до середньотоксичних ( $LD_{50}$  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.

Задачею корисної моделі є дослідження токсичності сполуки N-бензил-3-[5'-(2"-аміногіадіазоліл)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"-аміногіадіазоліл)дифенілфосфіно]-сукцинімід проводилося у відділі нейрофармакології Інституту фармакології та токсикології НАМН України.

Джерела інформації:

1. Фармакотерапия эпилепсии у детей и клиническая фармакология противосудорожных средств. -Л.-1988.-20 с.
2. Эди М.Ж. Противосудорожная терапия/ М.Ж. Эди, Д.Х. Тайпер. -М.: Медицина, 1983, - С. 143-163.
3. Машковський М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковський. -М: Новая волна, 2006.-1200 с.
4. Лулуян К.К. О влиянии N-заместителей в малеимидах на направление реакции с енаминами/ К.К. Лулуян, Р.Т. Григорян, С.Г. Агбальян/ Арм. хим. журн.-1982. - Т. 35, № 12. - С. 780-785.
5. Shimizu Toshio. Five-membered ring heterocyclic compounds/ Toshio Shimizu// Chem. Abstr.-2008. - Vol. 104. - P. 448.
6. Watanabe S. Antimicrobial activity of some N-(arylalkyl)-maleimides/ S. Watanabe, Y. Igarashi, K. Yagami// Chem. Abstr.-1992. - Vol. 116. - P. 190904g.
7. Watanabe S. Biological activities of N-(alkylphenyl)-maleimides/ S. Watanabe, Y.; Igarashi, K. Yagami et al.// Chem. Abstr.-1992. - Vol. 116. - P. 190904g.
8. Schultz M. Preparation of 4-(3-indolyl)maleimides as antiallergics and immunotherapeutic agents/ M. Schultz, C Tsaklakidis, R. Haag et al.// Chem. Abstr.-1991. - Vol. 115. - P. 848.
9. Tsaklakidis C Preparation of bis(indolyl)maleimides and analogs as antiallergics and for use in immune diseases/ C Tsaklakidis, M. Schultz, R. Haag et al.// Chem. Abstr.-1991. - Vol. 115.-P. 931.
10. Wolfbeis O. Heterocyclic reagents/ O. Wolfbeis, S. Liebigs// Ann. Chem.-1982. - Vol. 25, N1. - P. 182-189.
11. Kleinschorth J. Preparation of 1,3-dioxo-4-phenylpyrrolo[3,4-c]carbazoles and analogs as cardiovascular agents/ J. Kleinschorth, J. Hartenstein et al.// Chem. Abstr.-1990. - Vol. 113. - P. 191154n.
12. Massayasu I. Preparation of N-carboxyalkylsuccinimide derivatives of superoxide dismutase for pharmaceutical use/ I. Massayasu, J. Ebashi, T. Takigawa// Chem. Abstr. i.-1993. - Vol. 118. - P. 55129.
13. Ebata I. Preparation of maleimide long-chain carboxylic acids/ I. Ebata, T. Takigawa et al.// Chem. Abstr.-1993. - Vol. 118. - P. 254741c.
14. Ошовский Г.В., Толмачев Ф.Ф., Меркулов А.С., Пинчук А.М. Тиadiaзолилфосфины с азотсодержащими заместителями.// ХГС - 1997, - № 10, С.1422-1424.