



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77071** (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**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2012 08942</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Вельчинська Олена Василівна (UA), Пецушак Богуслава Йосиповна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>20.07.2012</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.01.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.01.2013, Бюл.№ 2</b>	

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

**(57)** Реферат:

Сполука N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід має потенційну фізіологічну активність.

UA 77071 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до нейрофармакології.

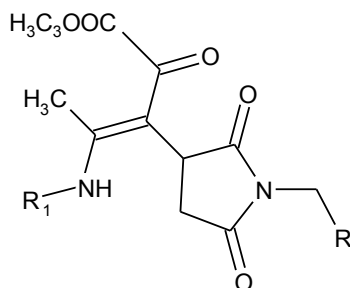
Сполука N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід (далі сполука), належить до середньотоксичних та протисудомної активності не проявляє, але потенціює судомні ефекти у лабораторних тварин, які виникають внаслідок дії коразолу. Велика кількість похідних малеїнімідів на даний момент є відомими лікарськими засобами, що активно застосовують в медицині завдяки їх високій фізіологічній активності [1, 2, 3]. Етосуксимід 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 трійничкового нерва, але за ефективністю він поступається карбамазепіну. Для усіх препаратів цієї групи характерні такі побічні прояви: порушення функції ШКТ (біль, розлади травлення), ЦНС (у вигляді дискінезії), 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].

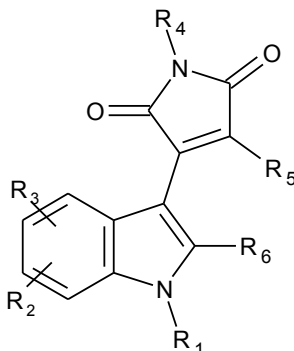
Іміди бурштинової кислоти (2,5-піролідіндіони) здатні відновлювати обмінні процеси в центрах кори головного мозку і особливо в підкоркових ядрах, нормалізувати їх функції.

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 апіконвульсивної дії у імідів ненасичених карбонових кислот було виявлено психотропну активність (слабкий стимулюючий ефект),  $\alpha$ -заміщені амінокрононові ефіри характеризуються слабким ефектом типу антидепресантів.

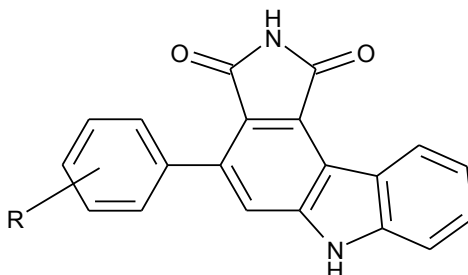
Для сполук загального вигляду:



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(арилалкіл)-малеїніміди були отримані в реакції малеїнового ангідриду і N(арилалкіл)-амінів. Була досліджена їх антимікробна активність. N(арилалкіл)-малеїніміди проявляли антибактеріальну активність відносно 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]:

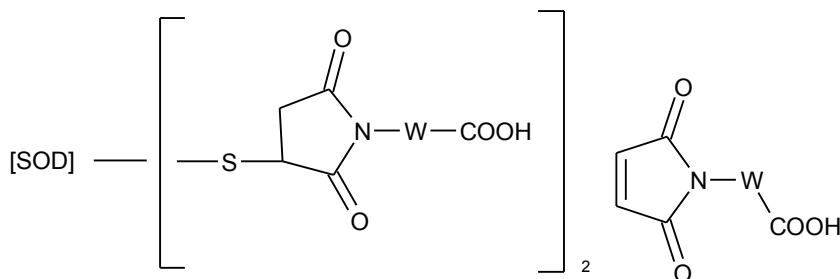


Протимікробна дія знайдена у N-(діалкілфеніл)-малеїнімідів та N-(арил/алкіл)-малеїнімідів [7, 10]. Авторами роботи [11] описана фізіологічна дія похідних maleїнімідів - 1,3-діоксо-4-фенілпіроло-(3,4-е)карбазолів загальної формули:



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

В роботах [12, 13] представлено нові похідні maleїнімідів, які мають протівиразкову та антиішемічну активність:



Раніше нами були отримані інші нові гетероциклічні похідні maleїнімідів з потенційними фізіологічними властивостями шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку [14, 15]. Структурні аналоги вищевказаного продукту реакції між N-фенілmaleїнімідом та 2-тіо-4-гідрокси-6-амінотіурацилом з потенційними фізіологічними властивостями на сьогодні не відомі (опис відсутній).

В основу корисної моделі поставлено задачу провести дослідження токсичності сполуки N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-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-фенілmaleїнімідів та 2-тіо-4-гідрокси-6-амінотіурацилу у молярному співвідношенні 1:1. Реакції проводилися у системі розчинників (вода - ізопропіловий спирт, 1:1,5) при постійному нагріванні та перемішуванні реакційної суміші 9 год. для 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  $22 \pm 2$  г. Кількість лабораторних тварин - 6. Сполука, розчинена у фізіологічному розчині, вводилася одноразово, підшкірно. Сполука у вигляді фізіологічного розчину вводилася 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 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].

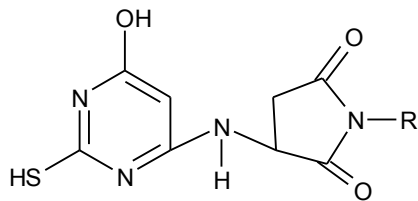
Експерименти показали, що сполука належить до середньотоксичних сполук,  $LD_{50}$  її становить 708 (590-840) мг/кг (табл. 1).

У 83-100 % лабораторних тварин розвивалися судомні ефекти після введення фізіологічного розчину досліджуваної сполуки, а потім через 30 хв. - 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 належить до середньотоксичних та не проявляє протисудомну активність, а навпаки, потенціює судомну дію коразолу.

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

5 Таблиця 1 - Параметри токсичності та фізіологічної активності сполуки N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід, загальної формули:



де R=Ph

Назва сполуки	Шлях введення	Кількість лабораторних тварин (білі нелінійні миші)	ЛД <sub>50</sub> (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.

10 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 НАМН України.

Джерела інформації:

15 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. Агбалян/ 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.

25 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.

30 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.

35 11. Kleinschorth J. Preparation of 1,3-dioxo-4-phenylpyrrolo[3,4-c]carbozoles 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. Tsigawa// Chem. Abstr.-1993. - Vol. 118. - P. 55129.

40 13. Ebata I. Preparation of maleimide long-chain carboxylic acids/ I. Ebata, T. Takigawa et al // Chem. Abstr.-1993. - Vol. 118. - P. 254741.

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

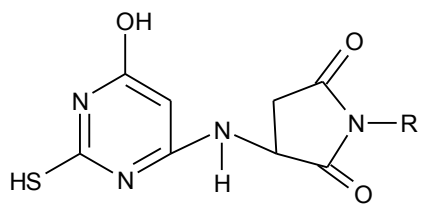
45 15. Вельчинська О.В., Кузьменко І.Й., Драпайло А.Б. Синтез нових похідних заміщених малейнімідів як потенційних фізіологічно активних агентів. Тези. доп. XVIII-ої Укр. конф. з орг. хімії. 1998. Дніпропетровськ. - С. 369.

16. Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки/ В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко// Фармакол. и токсикол.-1978. - Т. 41, № 4. - С. 407-509.

5

# ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Сполука N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно)-сукцинімід, яка має потенційну фізіологічну активність загальної формули:



10 де

R=Ph.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601