

НАЦІОНАЛЬНА
АКАДЕМІЯ НАУК
ВИЩОЇ ОСВІТИ
УКРАЇНИ



НАУКОВО- ІНФОРМАЦІЙНИЙ ВІСНИК

2019
№ 3
(108)

SCIENTIFIC AND INFORMATION BULLETIN

ГО «НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ»

Науково-інформаційний вісник

Том № 3 (108), 2019



Головний редактор акад. С.І. Табачніков
Заступник головного редактора акад. В.І. Шпак
Відповідальна за випуск Т.В. Товалович

Редакційна колегія

Б.М. Андрушків, д-р екон. н., проф. (Україна); Л.В. Баль-Прилипко, д-р техн. н., проф. (Україна); О.О. Біляєва, д-р мед. н., проф. (Україна); С.В. Бобровник, д-р юридич. н., проф. (Україна); П.А. Воробей, д-р юридич. н., проф. (Україна); Ж.П. Вірна, д-р психолог. н., проф. (Україна); В.В. Вербицький, д-р пед. н., проф. (Україна); П.П. Говоров, д-р техн. н., проф. (Україна); Є.Г. Гриневич, д-р мед. н., проф. (Україна); В.С. Гічун, д-р мед. н., проф. (Україна); І.І. Дейнега, канд. істор. н., доц. (Україна); Г.І. Демидась, д-р с.-г. н., проф. (Україна); О.М. Дзюба, д-р мед. н., проф. (Україна); І.С. Зозуля, д-р мед. н., проф. (Україна); С.В. Зяблицев, д-р мед. н., проф. (Україна); Б.Б. Івнєв, д-р мед. н., проф. (Україна); В.І. Карповський, д-р вет.н., проф. (Україна); Г.М. Кожина, д-р мед. н., проф. (Україна); Ю.М. Кузнецов, д-р техн. н., проф. (Україна); В.П. Ляхоцький, д-р істор. н., проф. (Україна); М.В. Маркова, д-р мед. н., проф. (Україна); В.Л. Мартинів, д-р тех. н., проф. (Україна); М.М. Матяш, д-р мед. н., проф. (Україна); О.П. Мельник, д-р вет.н., проф. (Україна); С.І. Мірошніченко, д-р техн. н., проф. (Україна); Ю.Л. Мосенкіс, д-р філол. н., проф. (Україна); В.О. Мойсеєнко, д-р мед. н., проф. (Україна); Н.О. Михальчук, д-р психолог. н., проф. (Україна); Л.О. Омельянчик, д-р фармацевт. н., проф. (Україна); О.С. Осуховська, д-р мед. н., с.н.с. (Україна); В.Ф. Погребенник, д-р філолог. н., проф. (Україна); Р.Г. Процюк, д-р мед. н., проф. (Україна); С.О. Пузік, канд. тех. н., проф. (Україна); О.В. Сминтина, д-р істор. н., проф. (Україна); А.В. Череп, д-р економ. н., проф. (Україна); І.В. Чопей, д-р мед. н., проф. (Україна); В.С. Чорний, д-р філософ. н., проф. (Україна); В.І. Шахун, д-р юридич. н., проф., акад. НАПрН України (Україна); С.В. Шевчук, канд. філол. н., проф. (Україна); Л.Ф. Шестопалова, д-р психолог. н., проф. (Україна); А.В. Шостак, канд. соц. н., проф. зі спеціальності «соціологія управління» (Україна); В.І. Шпак, д-р істор. н., проф. (Україна); Є.М. Харченко, д-р мед. н., проф. (Україна).

Редакційна рада

Є.Є. Александров, д-р техн. н., проф. (Україна); В.П. Андрущенко, д-р філософ. н., проф. (Україна); В.Ф. Баранівський, д-р філософ. н., проф. (Україна); Ю.В. Вороненко, д-р мед. н., проф. (Україна); І.Т. Горбачук, д-р техн. н., проф. (Україна); І.Г. Ільницький, д-р мед. н., проф. (Україна); Б.С. Зіменковський, д-р фармацевт. н., проф., акад. НАМН України (Україна); І.П. Ковальчук, д-р географ. н., проф. (Україна); Л.Б. Кулікова, д-р пед. н., проф. (Україна); С.Б. Кузікова, д-р психолог. проф. (Україна); Л.Б. Кулікова, д-р пед. н., проф. (Україна); В.І. Курило, д-р юридич. н., проф. (Україна); В.М. Лісовий, д-р мед. н., проф. (Україна); Н.О. Марута, д-р мед. н., проф. (Україна); Б.В. Михайлов, д-р мед. н., проф. (Україна); В.М. Мороз, д-р мед. н., проф. (Україна); О.С. Падалка, д-р пед. н., проф. (Україна); М.В. Поляков, д-р фіз.-мат. н., проф. (Україна); С.К. Рудик, д-р вет.н., проф., (Україна); Павло Сиса, д-р біол. н., проф. (Польща); С.О. Пузік, канд. тех. н., проф. (Україна); В.А. Сминтина, д-р фіз.-мат. н., проф. (Україна); М.І. Степаненко, д-р філол. н., проф. (Україна); Д.В. Степовик, д-р богослов.н., д-р мист.-ства, д-р філософії, проф. (Україна); В.І. Сіпітій, д-р мед. н., проф. (Україна); О.Ю. Табачніков, д-р мед. н., проф. (Україна); В.І. Цимбалюк, д-р мед. н., проф., акад. НАМН України (Україна); В.В. Черней, д-р юридич. н., проф. (Україна); В.І. Шахун, д-р юридич. н., проф., акад. НАПрН України (Україна); В.Ф. Ходаковський, канд. істор. н., проф. (Україна).

PO «NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF HIGHER EDUCATION OF UKRAINE»

Scientific and Information Bulletin

Ch. № 3 (108), 2019



Editor-in-chief acad. S.I. Tabachnikov

Deputy Chief Editor acad. V.I. Shpak

Graduated editor T.V. Tovalovych

Editorial staff

B.M. Andrushkiv, Doctor of Science in Economics, Prof. (Ukraine); L.V. Bal-Prylypko, Doctor of Science in Engineering, Prof. (Ukraine); O.O. Bilyayeva, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); S.V. Bobrovnyk, Doctor of Science in Law, Prof. (Ukraine); P.A. Vorobei, Doctor of Science in Law, Prof. (Ukraine); Zh.P. Virna, Doctor of Science in Psychology, Prof. (Ukraine); V.V. Verbytskyi, Doctor of Pedagogical Sciences, Prof. (Ukraine); P.P. Govorov, Doctor of Science in Engineering, Prof. (Ukraine); Zh.G. Hrynevych, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); V.S. Gichun, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); I.I. Deinega, PhD in Historical Sciences (Ukraine); G.I. Demydas, Doctor of Science in Agricultural Sciences, Prof. (Ukraine); O.M. Dzuba, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); I.S. Zozulia, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); S.V. Zyablitshev, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); B.B. Ivnev, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); V.I. Karpovskyi, Doctor of Science in Veterinary Sciences, Prof. (Ukraine); Yu.M. Kuznetsov, Doctor of Science in Engineering, Prof. (Ukraine); H.M. Kozhyna, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); V.P. Lyakhotskyi, Doctor of Science in History, Prof. (Ukraine); M.V. Markova, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); V.L. Martynov, Doctor of Science in Engineering, Prof. (Ukraine); M.M. Matyash, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); O.P. Mel'nyk, Doctor of Science in Veterinary Sciences, Prof. (Ukraine); S.I. Miroshnichenko, Doctor of Science in Engineering, Prof. (Ukraine); Yu.L. Mosencis, Doctor of Science in Philology, Prof. (Ukraine); V.O. Moiseenko, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); N.O. Mykhalchuk, Doctor of Science in Psychology, Prof. (Ukraine); L.O. Omeljanchyk, Doctor of Science in Chemistry, Prof. (Ukraine); O.S. Osukhovska, Doctor of Science in Medicine, Senior Researcher (Ukraine); V.F. Pogrebennyk, Doctor of Science in Philology, Prof. (Ukraine); R.G. Protsyuk, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); S.O. Pyzik, Doctor of Science in Engineering, Prof. (Ukraine); O.V. Smyntyna, Doctor of Science in History, Prof. (Ukraine); A.V. Cherep, Doctor of Science in Economics, Prof. (Ukraine); I.V. Chopeyi, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); V.S. Chorny, Doctor of Science in Philosophy, Prof. (Ukraine); V.I. Shakun, Doctor of Science in Law, Prof., Acad. of National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Ukraine); S.V. Shevchuk, PhD in Philology, Prof. (Ukraine); L.F. Shestopalova, Doctor of Science in Psychology, Prof. (Ukraine); A.V. Shostak, PhD in Sociology, Prof. in the specialty "Sociology of Management" (Ukraine); V.I. Shpak, Doctor of Science in History, Prof. (Ukraine); Ye. M. Kharchenko, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine).

Editorial Board

E.E. Aleksandrov, Doctor of Science in Engineering, Prof. (Ukraine); V.P. Andrushchenko, Doctor of Science in Philosophy, Prof. (Ukraine); V.F. Baranivskyi, Doctor of Science in Philosophy, Prof. (Ukraine); Yu.V. Voronenko, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); I.T. Gorbachuk, Doctor of Science in Engineering, Prof. (Ukraine); I.G. Ilnytskyi, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); B.S. Zimenkovskyi, Doctor of Science in Pharmacy, Acad. of National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Ukraine); I.P. Kovalchuk, Doctor of Science in Geography, Prof. (Ukraine); S.B. Kuzikova, Doctor of Science in Psychology, Prof. (Ukraine); L. B. Kulikova, Doctor of Pedagogical Sciences, Prof. (Ukraine); V.I. Curylo, Doctor of Science in Law, Prof. (Ukraine); V.M. Lisovyi, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); N.O. Maryta, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); B.V. Mykhaslov, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); V.M. Moroz, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); O.S. Padalka, Doctor of Pedagogical Sciences, Prof. (Ukraine); M.V. Polyakov, Doctor of Science in Physics and Math, Prof. (Ukraine); S.K. Rudyk, Doctor of Science in Veterinary Sciences, Prof. (Ukraine); Paul Sysa, Doctor of Science in Biology, Prof. (Poland); V.A. Smyntyna, Doctor of Science in Physics and Math, Prof. (Ukraine); M.I. Stepanenko, Doctor of Science in Philology, Prof. (Ukraine); D.V. Stepovyk, Doctor of Science in art, Doctor of Science in Philosophy, Prof. (Ukraine); V.I. Sipityi, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); O.U. Tabachnikov, Doctor of Science in Medicine, Prof. (Ukraine); V.I. Tsybalyuk, Doctor of Science in Medicine, Prof., Acad. of National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Ukraine); V.V. Cherniei, Doctor of Science in Law, Prof. (Ukraine); V.F. Hodacovskiy, PhD in Historical Sciences, Prof. (Ukraine).

ЗМІСТ

I. АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ	5
<i>Г.В. Чайка, В.І. Горовий, Р.Г. Процюк</i>	<i>5</i>
<i>Анатомічні особливості сфінктерного апарату уретри у жінок</i>	<i>5</i>
II. БІОЕТИКА	11
<i>В.О. Мойсеєнко</i>	<i>11</i>
<i>Медична біоетика як невід’ємна складова біобезпеки</i>	<i>11</i>
III. ГІГІЄНА.....	14
<i>М.В. Кондратюк, А.В. Благая, С.Т. Омельчук, І.М. Пельо</i>	<i>14</i>
<i>Порівняльна гігієнічна оцінка поведінки фунгіцидів класу стробілуринів</i>	
<i>у ґрунті після застосування на зернових колосових культурах</i>	<i>14</i>
IV. ІНТЕЛЕКТУАЛЬНА ВЛАСНІСТЬ.....	20
<i>Ю.М. Кузнєцов</i>	<i>20</i>
<i>Сучасна політика у сфері інтелектуальної власності –</i>	
<i>не для українських винахідників</i>	<i>20</i>
V. НАЦІОНАЛЬНА БЕЗПЕКА	22
<i>Д.Т. Никула</i>	<i>22</i>
<i>Роль природних ресурсів у забезпеченні національної безпеки</i>	<i>22</i>
VI. НЕВРОЛОГІЯ	26
<i>І.С. Зозуля, А.І. Зозуля</i>	<i>26</i>
<i>Геморагічна церебральна хвороба</i>	<i>26</i>
VII. ОСВІТА	34
<i>М.Е. Барінова</i>	<i>34</i>
<i>Використання активних методів навчання лікарів – інтернів</i>	
<i>по спеціальності дерматовенерологія</i>	<i>34</i>
<i>Р. Г. Процюк, П. Г. Кравчун, Т. С. Заїкіна.....</i>	<i>35</i>
<i>Освіта іноземців в Україні: сучасні виклики та шляхи їх подолання</i>	<i>35</i>
<i>Г.Г. Січкаренко.....</i>	<i>38</i>
<i>Університетська наука та державна відповідальність</i>	<i>38</i>
VIII. ПРОФЕСІЙНІ ХВОРОБИ.....	44
<i>В.С.Ткачишин.....</i>	<i>44</i>
<i>Загальні положення професійної патології</i>	<i>44</i>
IX. ФАРМАКОЛОГІЯ.....	54
<i>О.В. Вельчинська</i>	<i>54</i>
<i>Етапи створення оригінальних протисудомних лікарських засобів</i>	
<i>на основі гетероциклічних сполук</i>	<i>54</i>

ЕТАПИ СТВОРЕННЯ ОРИГІНАЛЬНИХ ПРОТИСУДОМНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
кафедра фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії,

Київ, Україна

elena_www@ukr.net

Олена Василівна ВЕЛЬЧИНСЬКА, академік НАН вищої освіти України,
професор, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри
фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
elena_www@ukr.net, тел.: 050-501-12-87; бульв. Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна

STAGES OF CREATION OF ORIGINAL ANTICONVULSANT AGENTS BASED ON HETEROCYCLIC COMPOUNDS

Olena Vasilivna WELCHINSKA

professor, doctor of pharmaceutical sciences, professor of the department
of pharmaceutical, biological and toxicological chemistry of Bohomolets National Medical University

АНОТАЦІЯ

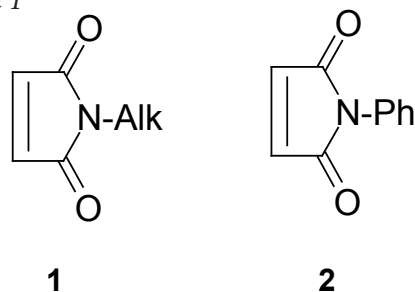
Сполуки ряду заміщених сукцинімідів, на відміну від барбітуратів або оксазолідин-2,4-діону, менш токсичні та мають менше побічних ефектів. Тому, пошук нових сполук зазначеного ряду залишається актуальним. На основі 5(6)-аміноурацилів та N-(галогенофеніл)заміщених малеїнімідів нами синтезовані оригінальні фармакофоровмісні N-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукциніміди та досліджені їх фізико-хімічні і біологічні властивості. Склад та хімічна будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, методом ГРХ, ІЧ- та НІЯМР-спектрами. Серед синтезованих сполук виявлено найбільш перспективну сполуку – N-феніл-3-[2,4-діоксопіримідин-5-іламіно]сукцинімід, при введенні розчину якої (доза 200 мг/кг) до організму піддослідних тварин зареєстровано зменшення % тварин із синдромом судом зі 100% до 80%; зниження % тварин, що загинули, з 33% до 17% (на тлі дії коразолу).

Ключові слова: малеїніміди, сукциніміди, аміно-піримідини, антиконвульсанти.

Відомими та перспективними для дослідження в області медичної хімії є похідні сукцинімідів з потенційною протисудомною активністю. На їх основі були створені лікарські засоби: етосуксимід, фенсуксимід, морсуксимід, метсуксимід, пуфемід (для лікування малих нападів епілепсії; при міоклонічних, пікнолептичних нападах у підлітків). Зацікавленість у створенні нових похідних сукцинімідів як до потенційного джерела протиепілептичних субстанцій виникла досить давно [1, 2].

Об'єктами нашого дослідження є п'ятичленні циклічні іміди, оскільки останнім часом увага до таких сполук з боку медичних хіміків невинно зростає. Зокрема, найбільшу увагу вчених привертають похідні N-алкіл- (1) та N-арилмалеїнімідів (2) (схема 1).

Схема 1



Дані вітчизняних і зарубіжних наукових публікацій свідчать про залежність біологічної дії речовини від хімічної природи замісника в молекулі малеїніміду [3-5]. Літературні дані дають можливість сподіватися, що в результаті нуклеофільного приєднання 5(6)-заміщених урацилів до

N-фенілзаміщених малеїнімідів можливе утворення біологічно активних речовин (БАР) із потенційною протипухлинною, протисудомною або антимікробною активністю [6].

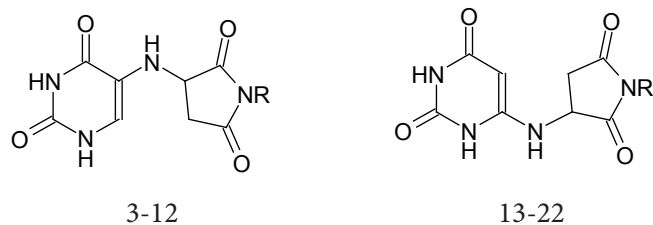
З метою розширення кола хімічних сполук з потенційною проти судомною активністю на основі урацилів нами досліджена хімічна поведінка заміщених урацилів у реакціях із п'ятичленними гетероциклами – носіями фармакофорних фрагментів, а саме з N-фенілзаміщеними галогеновмісними малеїнімідами. Як результат, нами були синтезовані оригінальні сполуки з потенційною фізіологічною активністю, структурною основою молекул яких стали 5(6)-заміщені урацили та N-(галогенофеніл)заміщені малеїніміди.

Вважається, що малеїніміди взаємодіють з ароматичними амінами з утворенням похідних ариламіносукцинімідів через стадію проміжних донорно-акцепторних комплексів [7]. Вказаний метод синтезу нами було перенесено на гетероциклічні системи – 5(6)-аміноурацили, що дозволило дослідити реакційну здатність N-(галогенофеніл)заміщених малеїнімідів у реакціях з шестичленними гетероциклами та ввести галогеновмісні фармакофорні фрагменти до молекул урацилів.

Синтез N-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукцинімідів (3-22) проводили у системі розчинників: ізопропіловий спирт-вода (1:1,5) при нагріванні реакційної суміші до температури 80-90°C протягом 4–21 год. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методик: заміна системи розчинників на систему розчинників: етиловий спирт-вода, 1:1,5; кип'ятіння реакційної суміші та промивання кінцевих продуктів під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, дозволило збільшити практичний вихід сполук 3–22 з 24–29% до 30–50%.

Сполуки 3-22 мають загальну хімічну формулу (схема 2):

Схема 2



УФ-спектри синтезованих сполук характеризуються наявністю трьох максимумів поглинання, положення $\lambda_{\max}$, що складають у широкому інтервалі від 208 до 292 нм, залежно від наявності у молекулі додаткових хромофорних угруповань. В ІЧ-спектрах сполук 3–22 в області 600–900 cm^{-1} спостерігаються інтенсивні смуги не плоских деформаційних коливань зв'язків C–H ароматичних фрагментів, але валентні коливання C–C-зв'язків при 1585–1600 cm^{-1} і 1400–1500 cm^{-1} ідентифікувати неможливо, так

як вказана область спектрів близька для коливань зв'язків C = C, >N–H груп.

Положення смуги поглинання ν_{NH} спостерігається в області 1450, 1490 або 1540 cm^{-1} , залежно від природи гетероциклічного замісника. Валентні коливання груп $\nu\text{C=O}$ у спектрах синтезованих сполук проявляються високо інтенсивним максимумом в діапазоні 1630–1750 cm^{-1} (дві смуги) та є найбільш характеристичними.

^1H -ЯМР-Спектри сполук 3–22 містять мультиплетні сигнали в області δ 6.43–7.72 м.ч., які відповідають протонам ароматичного кільця, характеристичні синглетні сигнали вторинної аміногрупи в межах δ 5.10–5.20 м.ч., сигнали протонів при N⁽¹⁾ та N⁽³⁾ піримідину в діапазоні близько δ 10.30 м.ч. та δ 11.25 м.ч. у вигляді синглетів.

Для порівняння та визначення впливу гетероциклічного фрагменту на токсичність нових сполук, синтезованих на основі урацилів, досліджено гостру токсичність деяких похідних 5-аміно- з фрагментом N-фенілзаміщених малеїнімідів 3, 4, 7.

Виявлено, що сполуки 3, 4, 7 належать до **малотоксичних** (ЛД₅₀ від 2000 мг/кг до 708 мг/кг) (табл. 1).

Таблиця 1

Параметри гострої токсичності похідних 5-аміноурацилів та N-фенілзаміщених малеїнімідів

№ п/п	Структурна формула	ЛД ₅₀ , мг/кг
1.		>2000
2.		>2000
3.		708 (590–840)

За результатами проведеного нами дослідження «структура-протисудомна активність» ряду синтезованих сполук – хімічних аналогів сукциніміду та інших протисудомних лікарських засобів – проведено первинний лабораторний скринінг з метою визначення їх потенційної біологічної активності – протисудомної активності. Досліджувані сполуки отримано на основі N-фенілзаміщених малеїнімідів та заміщених 5(6)-аміноурацилів та відібрано для проведення лабо-

раторного скринінгу, згідно з фармакофорними особливостями їх будови, оскільки синтезовані молекули є гібридами, що утворилися при взаємодії N-фенілзаміщених малеїнімідів та заміщених 5(6)-аміноурацилів.

Сполуки 3, 4, 6, 8, 13 – нові похідні сукциніміду, які синтезовано на основі заміщених 5(6)-аміноурацилів та N-фенілзаміщених малеїнімідів. Вказані сполуки можуть розглядатися, з одного боку як структурні аналоги відомих протисудомних лікарських засобів, з іншого, вони є близькими за будовою до протипухлинних лікарських засобів із фрагментом урацилу в молекулі. Біологічна активність подібного поєднання фармакофорів в літературі не описана. При реалізації наукової програми «ОРАКУЛ» з використанням PASS-системи, саме монопохідні заміщених 5(6)-аміноурацилів та N-фенілзаміщених малеїнімідів 3, 4, 6, 8, 13 були ідентифіковані як структури-лідери і увійшли до бази даних «структура–протисудомна активність».

Дослідження протисудомної активності (на фоні дії коразолу) сполук 3, 4, 6, 8, 13 проводилися на білих нелінійних мишах-самцях масою $17,0 \pm 2,0$ г. Коразол введено у дозах 80 мг/кг та 100 мг/кг внутрішньочеревним шляхом. При введенні цієї дози впродовж першої хвилини після введення коразолу в 100% випадків розвивалися клоніко-тонічні судоми, на максимальному рівні яких 33% піддослідних тварин гинуло. Розчини сполук 3, 4, 6, 8, 13 введено за 30 хвилин до введення коразолу.

Оцінка протисудомної активності синтезованих сполук проведена за наступними показниками: % піддослідних тварин із синдромом судомів; % піддослідних тварин, що загинуло. Знайдено, що похідні 5-аміноурацилу 3 та 4 не мають вираженої протисудомної дії, однак при введенні їх розчину до організму піддослідних тварин до введення коразолу, відсоток тварин із конвульсіями зменшувався зі 100% до 80%, а відсоток тварин, що загинуло, знижувався з 33% до 17% під час дії коразолу (рис. 1).

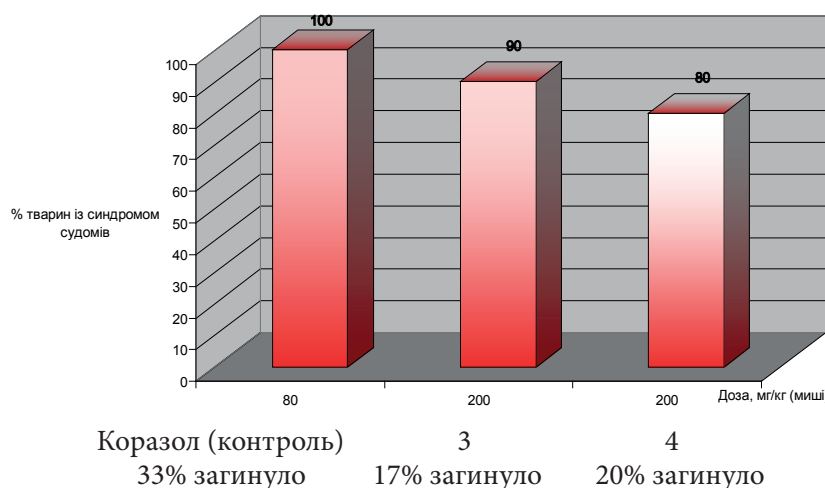


Рис. 1. Протисудомна активність похідних 5-аміноурацилу

Як стало відомо, сполуки 6, 8, 13 не мають протисудомної дії, більш того, вони потенціюють судомну дію коразолу, що виявляється у

підвищенні частоти та часу судомних нападів та збільшенні відсотку тварин, що загинуло (рис. 2, табл. 2).

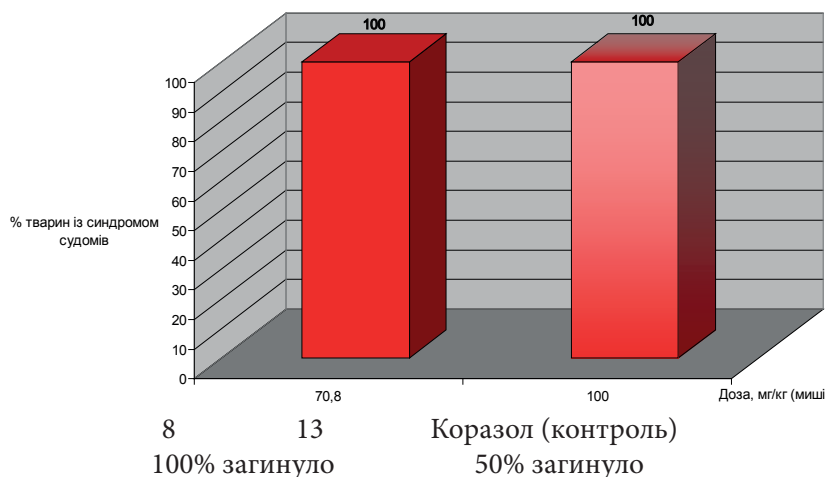


Рис. 2. Дослідження протисудомної активності похідних 5(6)-аміноурацилів

Таблиця 2

Протисудомна активність синтезованих сполук
(на тлі дії коразолу)

Умови досліджу, № сполуки	ЛД ₅₀ , мг/кг	К-сть тварин*	Тварин із синд- ромом судомів, %	Тварин, що заги- нуло, %
Коразол, 80 мг/кг (кон- троль)		10/10	100	33
N-феніл-3-[2,4-діоксо- піримідин-5-іламіно] сукцинімід (3), 200 мг/кг	>2000	9/10	90	17
N-(o-хлорфе- ніл)-3-[2,4-діоксопіримі- дин-5-іламіно]сукцинімід (4), 200 мг/кг	>2000	8/10	80	20
N-бензил-3-[2,4-діоксо- піримідин-5-іламіно] сукцинімід (6), 200 мг/кг	>2000	10/10	100	100
Коразол, 100 мг/кг (контроль)		10/10	100	50
N-(o-трифторметилфе- ніл)-3-[2,4-діоксопіримі- дин-5-іламіно]сукцинімід (8), 70.8 мг/кг	708 (590– 840)	10/10	100	100
N-феніл-3-[4-гід- рокси-2-тіопіримі- дин-6-іламіно]сукцинімід (13), 70.8 мг/кг	708 (590– 840)	10/10	100	100

Примітка: * – кількість тварин із судомами / кількість тварин у досліді

Таким чином, під час дії малотоксичних похідних 5-аміноурацилу 3, 4 (ЛД₅₀>2000 мг/кг) % тварин із синдромом судом зменшувався зі 100% до 80%, а відсоток тварин, що загинули під час дії коразолу знижувався з 33% до 17%. Малотоксичне похідне 6-аміноурацилу 6 (ЛД₅₀>2000 мг/кг), навпаки, потенціює судомну дію коразолу та призводить до

100% загибелі піддослідних тварин. Цей факт можна пояснити впливом на біо-логічну активність сполук розташування групи –NH₂ в молекулах урацилу у положеннях 5 або 6.

Сполуки 8 (похідне 5-аміноурацилу), 13 (похідне 6-аміноурацилу) (ЛД₅₀708 мг/кг) також потенціюють судомну дію коразолу та призводять до 100% загибелі тварин, що можна пояснити впливом на біологічну активність молекул групи –CF₃ (сполука 8), та розташуванням групи NH₂ в молекулі урацилу у положенні 6 (сполука 13).

Можна зробити висновок, що пошук оригінальних протисудомних лікарських засобів серед оригінальних синтезованих сполук – заміщених N-арил-3-[2,4-діоксопіримідин-5-іламіно]сукцинімідів, N-арил-3-[2,4-діоксопіримідин-6-іламіно]сукцинімідів, N-арил-3-[4-гідрокси-2-тіопіримідин-5-іламіно]сукцинімідів є перспективним. Нами вперше запропоновано метод синтезу гетероциклічних систем на основі 5(6)-аміноурацилів та заміщених 5(6)-аміно-2-тіо-4-гідроксипіримідинів з фармакофорними фрагментами у вигляді N-(галогенофеніл) заміщених малеїнамідів, досліджена їх реакційна здатність. Виявлено найбільш перспективну сполуку – N-феніл-3-[2,4-діоксопіримідин-5-іламіно]сукцинімід (3), яка під час введення її розчину у дозі 200 мг/кг до організму піддослідних тварин до введення коразолу (доза 80 мг/кг), призводить до зменшення відсотку тварин із синдромом судом зі 100% до 80% та зниженню відсотка тварин, що загинули, з 33% до 17% (на тлі дії коразолу).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Farcaslu M. Preparation of optically active succinimides / M. Farcaslu, R. Istratolu // Rev. Roum. Chim. – 2001. – Vol. 14, №11. – P.123-128.
2. Shimizu Toshio. Five-membered ring heterocyclic compounds / Toshio Shimizu // Chem. Abstr. – 2008. – Vol. 104. – P. 448.
3. Watanabe S. Antimicrobial activity of some N-(arylalkyl)-maleimides / S. Watanabe, Y. Igarashi, K. Yagami // Chem. Abstr. – 1992. – Vol. 116. – P. 190904g.
4. Golankiewicz K. Heterocycles. – Oxford: Pergamon Press, 1977. – Vol. 7. – P. 429.
5. Титаренко І.П. Реакції N-арилмалеїнімідів з ароматичними амінами / І.П. Титаренко, І.Й. Кузьменко, Л.С. Кулик, А.С. Семенихіна // Фарм. журн. – 2002. – № 2. – С. 63-65.
6. Кондратьева Г.Я. Продукты гетеродиенового синтеза и 1,3-циклоприсоединения в реакции N,N-дизамещенных 2-аминооксазолов с имидом малеиновой кислоты / Г.Я. Кондратьева, М.А. Айтжанова, В.С. Богданов, Г.А. Сташина, И.П. Седишев // Хим. гетероцикл. соед. – 2000. – № 5. – С. 668-676.
7. Лозинський М.О. Хімія гетероциклічних сполук в Інституті органічної хімії НАН України / М.О. Лозинський, А.Я. Ільченко // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2009. – Т. 7, вип.2(26). – С. 3-17.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. В медичній практиці похідні сукциніміду зарекомендували себе як відомі антиконвульсанти. Сполуки ряду заміщених сукцинімідів, на відміну від барбітуратів або оксазолідин-2,4-діону, менш токсичні та проявляють менше побічних ефектів. Тому, пошук нових сполук зазначеного ряду залишається актуальним.

Мета дослідження. Здійснення синтезу на основі 5(6)-аміноурацилів та N-(галогенофеніл)заміщених малеїнімідів оригінальних фармакофоромісних N-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукцинімідів та дослідження їх фізико-хімічних, а також біологічних властивостей, а саме – протисудомної активності.

Матеріали та методи дослідження. Склад та хімічна будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, методом ГРХ, ІЧ- та ¹HЯМР-спектрами. Дослідження протисудомної активності нових сполук (контроль – коразол, доза – 80 мг/кг) проводилися на білих нелінійних мишах-самцях з масою тіла 17,0±2,0 г.

Результати. Серед синтезованих сполук виявлено найбільш перспективну сполуку – N-феніл-3-[2,4-діоксопіримідин-5-іламіно]сукцинімід, при введенні розчину якої (при дозі 200 мг/кг) до організму піддослідних тварин зареєстровано зменшення % тварин із синдромом судом зі 100% до 80%; зниження % тварин, що загинули, з 33% до 17% (на тлі дії коразолу). Досліджено токсичність N-феніл-3-[2,4-діоксопіримідин-5-іламіно]сукцинімиду: ЛД₅₀ >2000 мг/кг.

Висновки. Синтезовані N-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукциніміди можуть бути перспективними для подальших досліджень протисудомної дії в умовах використання різноманітних джерел виникнення конвульсій.

Ключові слова: малеїніміди, сукциніміди, аміно-піримідини, антиконвульсанти.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. В медицинской практике производные сукцинимидов зарекомендовали себя как известные антиконвульсанты. Соединения ряда замещенных сукцинимидов, в отличие от барбитуратов или оксазолидин-2,4-диона, менее токсичны и проявляют меньшие побочных эффектов. Поэтому, поиск новых соединений указанного ряда остается актуальным.

Цель исследования. Осуществление синтеза на основе 5(6)-аминоурацилов и N-(галогенофенил)замещенных малеинимидов оригинальных фармакофоро-содержащих N-арил-3-[пириимидин-5(6)-иламино]сукцинимидов и исследование их физико-химических, а также биологических свойств, а именно – противосудорожной активности.

Материалы и методы исследования. Состав и химическое строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, методом ГЖХ, ИК- и ¹HЯМР-спектрами. Исследование противосудорожной активности новых соединений (контроль – коразол, доза – 80 мг/кг) проводились на белых нелинейных мышах-самцах с массой тела 17,0±2,0 г.

Результаты. Среди синтезированных соединений определено наиболее перспективное соединение – N-феніл-3-[2,4-діоксопіримідин-5-іламіно]сукцинімід, при введенні розчину якого (при дозі 200 мг/кг) в організм подопытних животных зарегистрировано уменьшение % животных с судорожным синдромом с 100% до 80%; снижение % погибших животных с 33% до 17% (на фоне действия коразола). Исследована токсичность N-феніл-3-[2,4-діоксопіримідин-5-іламіно]сукцинімиду: ЛД₅₀ >2000 мг/кг.

Выводы. Синтезированные N-арил-3-[пириимидин-5(6)-иламино]сукцинимиды могут быть перспективными для дальнейших исследованиях противосудорожного действия в условиях использования разнообразных источников возникновения конвульсий.

Ключевые слова: малеинимиды, сукцинимиды, амина-пириимидины, антиконвульсанты.

RESUME

Background. In medical practice, succinimide derivatives have proven to be known anticonvulsants. Compounds of a number of substituted succinimides, in contrast to barbiturates or oxazolidine-2,4-dione, are less toxic and have fewer side effects. Therefore, the search for new compounds of this series remains relevant.

Objective. Synthesis of the original pharmacophore-containing N-aryl-3-[pyrimidin-5(6)-ylamino]succinimides on the base on 5(6)-aminouracils and N-(halophenyl)substituted maleimides and the study of their physicochemical as well as biological properties, namely – anticonvulsant activity.

Materials and methods. The composition and chemical structure of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, GLC, IR and ¹H NMR spectra. Studies of anticonvulsant activity of new compounds (control – corazol, dose – 80 mg/kg) were performed on white nonlinear male mice with weigh of the body 17.0 ± 2.0 g.

Results. Among the synthesized compounds, the most promising compound was found. It is N-phenyl-3-[2,4-dioxypyrimidin-5-ylamino]succinimide. After introduction of a solution of this compound (in dose of 200 mg/kg) to the body of experimental animals a decrease in % of animals with convulsions from 100% to 80%, reduction of % of dead animals from 33% to 17% (against the background of corazol) were observed. The toxicity of N-phenyl-3-[2,4-dioxypyrimidin-5-ylamino]succinimide was studied: LD₅₀ is > 2000 mg/kg.

Conclusions. Synthesized N-aryl-3-[pyrimidin-5(6)-ylamino]succinimides may be promising for further studies of anticonvulsant action in conditions of variety of sources of convulsions.

Keywords: maleinimides, succinimides, amino-pyrimidines, anticonvulsants.