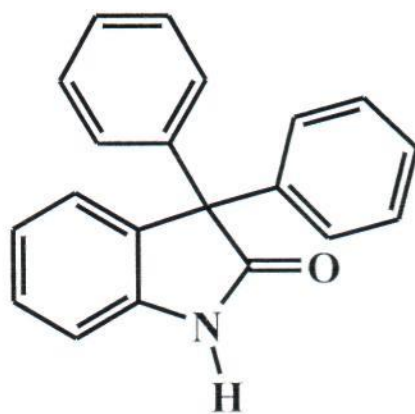




# ПРОБЛЕМИ СИНТЕЗУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ТА СТВОРЕННЯ НА ЇХ ОСНОВІ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ

*Матеріали Української  
науково-практичної конференції,  
присвяченої пам'яті  
доктора хімічних наук, професора  
Павла Олексійовича Петюніна  
(до 95-річчя з дня народження)*



26 лютого 2009 року  
м. Харків

<b>СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АРИЛАМИДОВ АМИНОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ .....</b>	<b>46</b>
О.В. Гашкова, В.И. Панцуркин, И.П. Рудакова, Б.Я. Сыропятов, М.И. Вахрин	
<b>ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ 1-R-4-R<sup>1</sup>-5- АМІНО-1,2,3-ТРИАЗОЛІВ(1Н).....</b>	<b>47</b>
В.А.Георгіянець, Л.О.Перехода, С.В.Плис, А.В.Глуценко	
<b>ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ НОВИХ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ В РЯДУ ПОХІДНИХ 2-ФЕНІЛ- 5-МЕРКАПТО-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛУ .....</b>	<b>48</b>
В.А.Георгіянець, А.М.Демченко, Л.О.Перехода, Г.І.Гашко, К.С.Рядних	
<b>ДОБУВАННЯ НОВОГО АНТИДЕПРЕСАНТА ТІАНЕПТИНУ ТА ЙОГО КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ. ....</b>	<b>49</b>
Н.В. Гончарук, І.Й. Галькевич	
<b>СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,1-ДІОКСО-4Н-1,4-БЕНЗОТІАЗИНІВ.....</b>	<b>50</b>
ГРЕВЦОВ О.Ю., БОНДАРЕНКО А.Б., ЗАРЕМБА О.В., КОВАЛЕНКО С.М., ЧЕРНИХ В.П.	
<b>СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРАЗИН-2-ИЛ- АМИДОВ 1R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3- КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ .....</b>	<b>51</b>
Л.А. Гриневич, И.В. Украинец, О.В. Бевз	
<b>ВАЛІДАЦІЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФЕРМЕНТНОЇ ІНГІБУЮЧОЇ АКТИВНОСТІ АПРОТИНІНУ .....</b>	<b>52</b>
О.І. Гризодуб, Д.А. Леонт'єв, Н.В. Денисенко, Л.А. Січкач	
<b>НОВІ ФОСФОРВМІСТКІ СУКЦИНІМІДИ. СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ.....</b>	<b>53</b>
Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська	
<b>СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-МЕРКАПТОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ .....</b>	<b>55</b>
Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, Л.А. Бутко, А.Б. Драпайло	
<b>НОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ ПОХІДНІ 2-МЕРКАПТОАНІЛІНУ .....</b>	<b>56</b>
Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, В.В. Вільчинська, А.Б. Драпайло	
<b>СИНТЕЗ НОВИХ НЕКОНДЕНСОВАНИХ СИСТЕМ 3 4- ТІАЗОЛІДОНОВИМ ТА 2-(3,5-ДИФЕНІЛ-4,5-ДИГІДРОПІРАЗОЛ-1-ІЛ)-2- ОКСОЕТИЛЬНИМ ФРАГМЕНТАМИ В МОЛЕКУЛАХ.....</b>	<b>57</b>
Д.Я. Гаврилюк, І.О. Степаненко, Р.Б. Лесик	
<b>ЗАМІЩЕНІ 3,5-ДИБРОМ-2-[3-(R-ФЕНІЛ)АКРИЛОЇЛАМІНО]- БЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ, ЇХ СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ..</b>	<b>58</b>
С.Г.Ісаєв, Г.П.Жегунова, О.А.Близнюк, О.Л.Чикіна, Л.І.Бор'як	



однобічне нормування активності аprotиніну, а для ГЛЗ  $\pm 20\%$  від номінального вмісту, діапазон застосування при валідації вивчали від  $75\%$  до  $125\%$  ( $\pm 25\%$ ).

При дослідженні лінійності готували 5 модельних розчинів, рівномірно розташованих відповідно діапазону застосування. За графіком лінійної залежності активності аprotиніну у кюветі від фактичної концентрації розчину в нормалізованих координатах розраховували параметри лінійної залежності: вільний член А, довірчий інтервал, коефіцієнт кореляції.

Прецизійність і правильність вивчали, виконуючи не менше шести визначень, для зразків з активністю аналізованої речовини, близьким до номінального, та оцінили їх за критеріями прийнятності.

Доведено, що методика має достатню лінійність, правильність і точність:

Валідаційні характеристики	Параметри	Значення	Критерії
Лінійність	A	-8,96	1) $\leq 15,19$ якщо не виконується, то 2) $\leq 12,80$
	RSD <sub>0</sub> /b	2,91	Від 0 до 4,25
	r	0,992037	Від 1 до 0,978338
Прецизійність	$\Delta_x$	2,43	$\leq 10$
Правильність	$ X_{cp} - 100 $	1,19	$\leq 0,99$ або $\leq 3,16$

Висновки: шляхом виконання експериментальних досліджень доведено, що методика дозволяє достовірно визначати ферментну інгібуючу активність аprotиніну відповідно до АНД “Аprotинін, порошок (субстанція)” і “Аprotинін, порошок для виготовлення ін’єкцій”.

## **НОВІ ФОСФОРВМІСТКІ СУКЦИНІМІДИ. СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ**

*Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська*

*Державний медичний університет ім. О.О. Богомольця*

*Україна, 01601, Київ-1, бульв.Т.Шевченка, 13 E-mail: [наука@mnu.edu.ua](mailto:наука@mnu.edu.ua)*

Робота присвячена синтезу нових потенційно біологічно активних сукцинімідів на основі N-заміщених малеїнімідів та фосфорильованих амінотіазолів у якості фосфорвмістких синтонів, дослідженню їх токсичності і протисудомної активності.

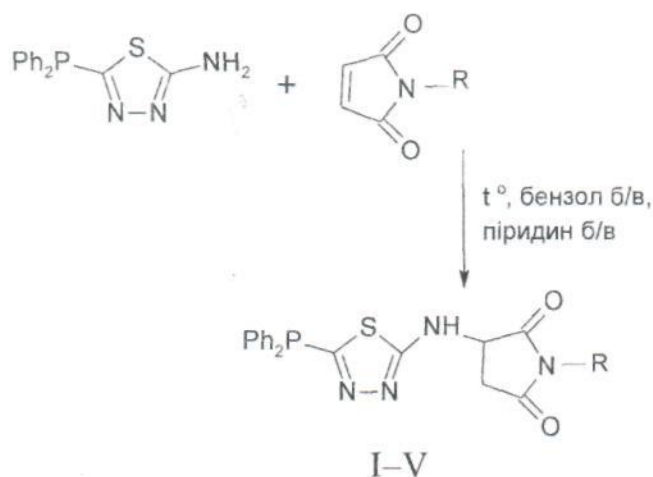
Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і спрямованість біологічної, а саме протисудомної активності від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду.

Давно відомими і найбільш перспективними сполуками з протисудомною активністю є похідні малеїнімідів, на основі яких було розроблено та успішно застосовуються у медичній практиці такі лікарські засоби, як етосуксімід, фенсуксімід та багато інших.

З метою отримання нових біологічно активних сукцинімідів нами була досліджена реакційна здатність N-заміщених малеїнімідів вступати в реакції з фосфорвмісткими синтонами, а саме, з фосфорильованим амініотіазолом.

Шляхом взаємодії 5-(2-амінотіадиазоліл)дифенілфосфіну з N-заміщеними малеїнімідами у молярному співвідношенні 1:1 синтезовано оригінальні фосфорильовані N-заміщені сукциніміди I-V. Реакції проводилися у системі розчинників (бензол-піридин) при температурі 60-80 °С та перемішуванні реакційної суміші 4-7 годин з обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) та безводним бензолом, фільтруванням, сушкою у вакуумі водострумного насосу, (схема 1).

Схема 1.



де, R = -ortho-ClPh (I), -para-ClPh (II), -ortho-BrPh (III), -para-BrPh (IV), -CH<sub>2</sub>Ph (V)

Для визначення середньотоксичної дози ЛД<sub>50</sub> синтезованих сполук використовували експрес-метод В.Б. Прозоровського [1]. Критерієм оцінки токсичності сполук I, III, V вважався відсоток загибелі лабораторних тварин. Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самцях вагою 22,0±2,0 г; шлях введення – підшкірний.

Експерименти показали, що сполуки I, III, V відносяться до середньотоксичних сполук, ЛД<sub>50</sub> їхнє становить 560 мг/кг, 628 мг/кг, 650 мг/кг, відповідно. При дослідженні протисудомної активності сполуки V критерієм оцінки вважався відсоток гальмування судомних ефектів у лабораторних тварин після введення коразолу. Сполука V, яка розчинялася у фізіологічному розчині, вводилася одноразово, підшкірно, за 30 хвилин до введення коразолу. Виявлено, що сполука V не проявляє даний вид активності та потенціє судомну дію коразолу, викликаючи кровотечі у піддослідних тварин. Однак, синтезовані сполуки I-V можуть бути перспективними як потенційно біологічно активні для подальшого вивчення їх фізіологічних властивостей.

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