

ISSN 2313-1780

Київський національний університет  
ім. Тараса Шевченка  
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

**ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ  
ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ  
І КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ**

*Збірник наукових праць*  
**Випуск 5 (125)**

Київ - Луганськ  
2014

УДК 575.8:573.2:612.112.95

Головний редактор  
д.біол.н., проф. В.К. Рибальченко (Київ)

Заступники головного редактора:  
д.мед.н., проф. Г.М. Дранник (Київ)  
д.мед.н., проф. В.О. Терьшин (Луганськ)  
д.біол.н., проф. О.М. Дуган (Київ)

Збірник рекомендовано до друку Вченою радою ДЗ «Луганський державний медичний університет» (протокол № 3 від 21.09.2014).

Кожна робота, що представлена у збірнику, обов'язково рецензується незалежними експертами - докторами наук, фахівцями у відповідній галузі медицини (біології, імунології, генетики, екології, біохімії, фармації, імунофармакології та інш.).

Збірник включений до переліку фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук в галузях медицини, біології та фармації, затвердженого постановою Президії ВАК України від 14.10.2009 р. № 1-05/4 (Бюлетень ВАК України. - 2009. - № 11. - С. 9).

Свідоцтво про держреєстрацію КВ №10276 від 12.08.2005 р.  
ISSN 2313-1780

© Київський національний університет ім.Тараса Шевченка, 2014

© ДЗ «Луганський державний медичний університет», 2014

UDC 575.8:573.2:612.112.95

Editor in Chief

prof. V.K. Rybalchenko, Biol. D., Sci.D. (Kiev)

Vice-Editors:

prof. G.N. Drannik, M.D., Sci.D. (Kiev)

prof. V.O. Teryshin, M.D., Sci.D. (Lugansk)

prof. O.M. Dugan, Biol. D., Sci.D. (Kiev)

The collection of scientific articles was recommended for print by Academic Council of Lugansk State Medical University (proceeding № 3 from 21.09.2014).

Each article introduced in this collection is necessarily reviewed by independent experts - Doctors of Sciences, specialists in the applicable area of medicine (biology, immunology, genetics, ecology, biochemistry, immunofarmacology and other).

ISSN 2313-1780

© Taras Shevchenko National University of Kyiv, 2014

© GS «Lugansk State Medical University», 2014

ISSN 2313-1780

Taras Shevchenko National University of Kyiv  
SE «Lugansk State Medical University»

## PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Volume 125, № 5

Kiev-Lugansk  
2014

## ЗМІСТ

Вступ.....	8
<b>ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СУЧАСНОЇ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ</b>	
<i>Белик И.А.</i> Влияние нанесения метадиафизарного дефекта в большеберцовых костях на органомерические показатели селезенки и тимуса половозрелых крыс – самцов после введения тартразина.....	11
<i>Демьяненко Е.В., Соловьёва И.В., Чеботарёва А.А.</i> Динамика изменений уровня свободных метаболитов оксида азота в культуре мезенхимальных стволовых клеток крыс, культивированных в апоптоз-индуцированом окружении.....	17
<i>Лукьянцева Г.В., Лузин В.И.</i> Влияние мексидола на ультраструктуру биоминерала тазовой кости у белых крыс после двухмесячного употребления в пищу натрия бензоата.....	23
<b>ЕКОЛОГІЧНА І КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ</b>	
<i>Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В., Пілієва О.В., Сисойкіна Т.В., Холіна О.А., Лях Т.О., Ховерко О.Є.</i> Особливості цитокінового профілю крові хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у сполученні з ішемічною хворобою серця.....	32
<i>Нужний Р.А., Соцька Я.А.</i> Рівень циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярний склад у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі хронічнихперсистуючих герпесвірусних інфекцій.....	37
<i>Соцька Я.А., Пересадин М.О., Хомутянська Н.І.</i> Показники макрофагально-фагоцитуючої системи у хворих з гострими кишковими інфекціями під впливом ентобану.....	45
<b>АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ</b>	
<i>Єрмоленко О.В.</i> Стан ліпопероксидації у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень при традиційному лікуванні в амбулаторних умовах....	57
<i>Жураковська Н.О.</i> Стан процесів ПОЛ і показники тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих із тяжким перебігом інфекційного мононуклеозу..	65
<i>Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В., Наланко К.К., Височин М.В.</i> Функціональний стан печінки в хворих на сполучену хронічну патологію органів дихання та гепатобіліарної системи.....	71
<i>Соцька Я.А., Шаповалова І.О.</i> Показники перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит під впливом лікування із включенням лімфоміазоту.....	75

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА  
ФАРМАКОТЕРАПІЇ

<i>Вельчинська О.В.</i> Нові N-арил-3-[піримідин-5(6)-іаміно]суцциніміди, дослідження їх хімічних та біологічних властивостей.....	86
<i>Верба Н.В.</i> Лікування хворих на хронічний гепатит С, яким проведено інтеферонотерапії протипоказано.....	96
<i>Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В., Ховерко О.Є., Лях Т.О.</i> Застосування уродезоксихолевої кислоти у хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з ішемічною хворобою серця.....	104
<i>Коробкова О.А., Гусакивська О.В.</i> Особливості лікування синильних вагінітів.....	109
<i>Лісовська Т.В., Гусакивська О.В.</i> Ефективність лікування хронічного ендометрииту під впливом біофореzu і біопунктури препаратами біологічної медицини.....	115
<i>Льхман В.Н.</i> Хирургическое лечение пострадавших с тяжелой торакальной травмой.....	121
<i>Маніценкова Ю.О., Соловйова І.В.</i> Лікування гіпотонічного типу нейроциркуляторної дистонії у вагітних.....	129
<i>Сімрок В.В., Гордиенко Е.В., Гусаковская О.В.</i> Консервативное лечение эндометриоза яичников, новые возможности.....	134
<i>Сімрок, В.В., Циганенко І.В.</i> Використання мікронізованого прогестерону в якості нейропротектора у вагітних з посткомозійним синдромом.....	140
<b>ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ</b>	
<i>Льхман В.Н.</i> Некоторые особенности хирургического лечение больных раком ободочной кишки.....	148
<i>Сімрок В.В., Желтонозька Ю.В.</i> Оцінка ступеня психологічного напруження в жінок напередодні оперативного симультанного втручання.....	153
<i>Степаненко Т.И., Ватанская И.Ю., Ярцева С.В., Оленицкая Е.С., Мякоткина Г.В., Стрекозова И.П., Нетруненко Л.В.</i> Триада Карни: сложности диагностики.....	157
<i>Соцька Я.А., Хомутянская Н.И., Пересадин Н.А., Шаповалова И.А.</i> Лекція №2. Вирусный гепатит В: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, осложнения, диагностика, лечение, профилактика....	173

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

### НОВІ N-АРИЛ-3-[ПІРИМІДИН-5(6)-ІЛАМІНО] СУКЦИНІМІДИ, ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ХІМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

О.В. Вельчинська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (Київ)

#### Вступ

Іміди ненасичених дикарбонових кислот містять активований двома карбонільними групами подвійний зв'язок, здатний в певних умовах присднувати нуклеофільні реагенти (меркаптооцтова кислота, естери дитіофосфорної кислоти) з утворенням похідних сукциніміду [3, 4]. 2-Тіопіридон, на відміну від свого оксигеновмісного аналогу, не вступає в реакцію дієнового синтезу з *N*-фенілмалеїнімідом, він легко утворює продукт присднання *N*-феніл-3-(піридил-2-тіо)-сукцинімід [10]. Безводний аммоніак у розчині абсолютного спирту присднується до імідів малеїнової кислоти, утворюючи *bis*-іміди [11, 12]. Ароматичні аміни, нуклеофільність яких нижча за нуклеофільність аліфатичних амінів, також присднуються по подвійному зв'язку малеїнімідів. Типовим прикладом нуклеофільного присднання по подвійному зв'язку є взаємодія аніліну з імідами малеїнової кислоти. Реакційна здатність імідів по відношенню до ароматичних амінів залежить від замісників біля подвійного зв'язку [6]. 2-Метиліндол та його похідні, нуклеофільність  $\beta$ -атому яких значно більша у порівнянні з індолом, вступають у реакцію з імідами при 90-120°C [1]. Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазинілімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазинів з поліциклічними алкілімідами [5].

Малеїнімід, на відміну від *N*-алкілмалеїнімідів, при взаємодії з первинними та вторинними акцепторно-кон'югованими снамінами, в залежності від умов реакцій, здатний утворювати як *S*-алкіловані снаміни, так і 5-оксо-2-піроліни. Цю відмінність у реакційній здатності між малеїнімідами та алкілмалеїнімідами можна пояснити відносною легкістю нуклеофільної атаки по атому Карбону карбонільної групи сукцинімідів при відсутності *N*-алкільних замісників. При взаємодії малеїнімідів із заміщеним бенzenом в присутності сульфатної кислоти або сульфатної та фосфатної

кислот можливе отримання *N*-арилмалеїнімідів із збереженням або з розкриттям циклу малеїніміду. Вважається, що малеїніміди взаємодіють з ароматичними амінами через утворення проміжних донорно-акцепторних комплексів, з утворенням похідних ариламіносукцинімідів, як описано в літературі [8, 9]. Літературні дані дають можливість сподіватися, що в результаті нуклеофільного присднання 5(6)-заміщених урацилів до *N*-фенілзаміщених малеїнімідів можливе утворення фізіологічно активних сполук з потенційною протипухлинною, протисудомною або антимікробною активністю [2].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в межах плану науково-дослідних робіт Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, затверджених МОЗ України: "Вивчення квантово-хімічних та фізико-хімічних властивостей фізіологічно активних сполук з метою створення потенційних лікарських засобів з антиоксидантними властивостями" (№ державної реєстрації 0109U005029).

**Мета.** З метою розширення кола потенційних БАР з протипухлинною активністю на основі урацилів нами досліджена хімічна поведінка заміщених урацилів в реакціях з п'ятичленними гетероциклами – носіями фармакофорних фрагментів, а саме з *N*-фенілзаміщеними галогеновмісними малеїнімідами. В результаті синтезовані ряди оригінальних сполук з потенційною фізіологічною активністю, структурною основою молекул яких стали 5(6)-заміщені урацили та *N*-(галогенофеніл)заміщені малеїніміди.

#### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали нові *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукциніміди та їх функціональні похідні. Температури плавлення (Т.пл.) одержано на приладі фірми "Buchi" модель В-520. Аналітичну ТШХ проводили на парі силікагелю на алюмінієвих платівках Silufol UV254 (5 см×15 см) "Kavalier" (Czech. Republic) у системі розчинників: ацетонітрил-гексан 2:1. ІЧ-Спектри вимірювали на спектрофотометрі UR-20 ("Charles Ceise Hena", Germany) в таблетках KBr. ГРХ проведено на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором ("Perkin", Germany). Спектри <sup>1</sup>H-ЯМР синтезованих речовин записані на приладах "Bruker WP-200 SY" ("Bruker", Switzerland), "Varian T-60" ("Varian", USA) з робочою частотою 132-200 МГц у ДМСО-*d*<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>COOH, D<sub>2</sub>O, внутрішній стандарт – ТМС або ГМДС. Хімічні зсуви наведено

в шкалі δ (м.ч.). Газо-рідинну хроматографію проводили на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором ("Perkin", Germany). Препарат порівняння - сукцинімід.

Синтез *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукцинімідів проводили у системі розчинників ізопропіловий спирт-вода (1:1,5) при нагріванні реакційної суміші до температури 80-90°C в протягом 4-21 год. Дослідження протисудомної активності (на фоні дії коразолу) сполук проводилися на білих нелінійних мишах-самцях масою 17,0±2,0 г, які утримувалися у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Утримання та досліди на тваринах проводили відповідно до правил "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовують в експериментальних та інших наукових цілях" (Страсбург, 1986). 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 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. *Заміщені N*-арил-3-[2,4-діоксопіримідин-5-іламіно]сукциніміди I-V синтезують із еквімолярних кількостей заміщених *N*-фенілмалеїнімідів та 5-аміноурацилу в системі розчинників ізопропіловий спирт-вода (1,5:1) при перемішуванні реакційної суміші при температурі 80-90°C від 10 до 27,5 год. Сполука I - кристалічний порошок гірчичного забарвлення. Т пл. 296-298°C, вихід 36% (0.37 г). Сполука II - кристалічний порошок жовтого забарвлення. Т пл. 230-233°C, вихід 62.5% (3.3 г). Сполука III - кристалічний порошок жовтого забарвлення. Т пл. 233-235°C, вихід 45% (2.37 г). Сполука IV - кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення. Т пл. 305-308°C, вихід 39% (0.42 г). Сполука V - кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення. Т пл. 265-268°C, вихід 49% (0.37 г). *Заміщені N*-арил-3-[4-гідрокси-2-тіопіримідин-6-іламіно]сукциніміди VI-X синтезують аналогічно із еквімолярних кількостей заміщених *N*-фенілмалеїнімідів та 4-гідрокси-2-тіо-6-амінопіримідину в системі розчинників ізопропіловий спирт-вода (1,5:1) при перемішуванні реакційної суміші при температурі 80-90°C від 6,5 до 25 год. Сполука VI - кристалічний порошок біло-рожевого забарвлення. Т пл.

212-215°C, вихід 40% (0.82 г). Сполука *N*-*o*-хлорофеніл-3-(уридин-4'-гідрокси-2'-тіо-6'-аміно)-сукцинімід VII - кристалічний порошок світло-кремового забарвлення. Т пл. 168-170°C, вихід 59% (0.28 г). Сполука VIII - кристалічний порошок світло-кремового забарвлення. Т пл. 169-171°C, вихід 50% (0.24 г). Сполука IX - кристалічний порошок кремового забарвлення. Т пл. 170-172°C, вихід 50% (1.08 г). Сполука X - кристалічний порошок білого забарвлення. Т пл. 228-230°C, вихід 36% (0.29 г).

#### Отримані результати та їх обговорення

За розробленою автором методикою синтезу отримано нові похідні 5-аміноурацилу та 6-аміно-2-тіо-4-гідроксипіримідину, що дозволило дослідити реакційну здатність *N*-(галогенофеніл)заміщених малеїнімідів у реакціях з шестичленими гетероциклами та ввести галогеномісні фармакофорні фрагменти до молекул урацилів. В результаті нами синтезовано ряд *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукцинімідів I-X. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методик, а саме: заміна системи розчинників: ізопропіловий спирт-вода (1:1,5) 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 I-X до 30-50% (схема 1).

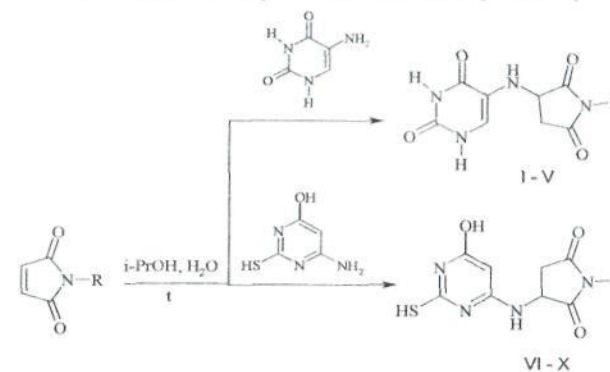


Схема 1, де R = Ph (I, VI), *o*-ClPh (II, VII), *n*-ClPh (III, VIII), PhCH<sub>2</sub>- (IV, IX), *o*-CF<sub>3</sub>Ph (V, X).

Дані елементного аналізу синтезованих сполук I-X відповідають обчисленим значенням (табл.1).

Таблиця 1

Дані елементного аналізу та бруто-формула синтезованих сполук I-X

Сполука	Знайдено, N, %	Бруто-формула, М.м.	Вирах., N, %
I	18.53	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> , 300.28	18.66
II	16.68	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> , 334.72	16.73
III	16.69	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> , 334.72	16.73
IV	17.77	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> , 314.30	17.82
V	15.18	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> , 368.27	15.21
VI	17.30	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S, 316.34	17.70
VII	15.91	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S, 350.79	15.97
VIII	15.93	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S, 350.79	15.97
IX	16.81	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S, 330.37	16.96
X	14.55	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S, 384.34	14.58

В ІЧ-спектрах сполук I-X в області 600-900 см<sup>-1</sup> спостерігаються інтенсивні смуги непласких деформаційних коливань зв'язків С-Н ароматичних фрагментів, в той час, як валентні коливання С-С - зв'язків при 1585-1600 см<sup>-1</sup> і 1400-1500 см<sup>-1</sup> ідентифікувати неможливо, так як вказана область спектрів близька для коливань зв'язків С=C, >N-H груп. Положення смуги поглинання ν<sub>NH</sub> спостерігається в області 1450, 1490 або 1540 см<sup>-1</sup>, в залежності від природи гетероциклічного замісника. Валентні коливання груп νC=O в спектрах синтезованих сполук проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1630-1750 см<sup>-1</sup> (дві смуги) і є найбільш характеристичними. Зв'язки S-H в ІЧ-спектрах сполук I-X легко ідентифікуються в області 2810-2900 см<sup>-1</sup>, практично вільній від інших смуг, але спостерігається їх зміщення у високочастотну область (теоретично це область 2550-2600 см<sup>-1</sup>) у зв'язку з впливом гетероциклічного кільця.

<sup>1</sup>H-ЯМР-Спектри сполук I-X 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<sup>(1)</sup> та N<sup>(3)</sup> піримідину в області близько δ 10.30 м.ч. та δ 11.25 м.ч. у вигляді синглетів.

Спектри сполук I-X містять синглетні сигнали протонів групи -SH (при δ 3.40-3.42 м.ч.) та уширені синглетні сигнали гідроксильних груп (при δ 11.41-11.48 м.ч.), що свідчить про знаходження цих сполук в ароматичній таутомерній формі. Віднесення сигналів в ІЧ- та <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах сполуки наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Спектральні характеристики синтезованих сполук I-X

Сполука	ІЧ-спектр: KBr, см <sup>-1</sup>	Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР: ДМСО-D <sub>6</sub> , TMC, δ, м.ч., J, Гц
I	650-900 (C-H, Ph); 1540 (>N-H); 1665, 1715, 1751 (C=O)	2.725, 3.245 (2H, д., -CH <sub>2</sub> ); 4.526 (1H, кв., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 0.8 Гц, -CNH); 5.098 (1H, д., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 5.2 Гц, -NH); 6.677 (1H, с., -C <sub>(6)</sub> H); 7.277, 7.756, 7.497 (5H, д.д., д., д.д., о-Н, м-Н, п-Н, J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 6.9 Гц, J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 2.4 Гц, Ph); 10.247 (1H, с., -N <sub>(1)</sub> H); 11.191 (1H, с., -N <sub>(3)</sub> H)
II	730 (C-Cl); 600-900 (C-H, Ph); 1490 (>N-H); 1660, 1710, 1750 (C=O)	2.509, 3.384 (2H, д., -CH <sub>2</sub> ); 4.592-4.721 (1H, д.д., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 0.8 Гц, -CNH); 5.167 (1H, д., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 5.2 Гц, -NH); 5.198 (1H, с., -C <sub>(6)</sub> H); 7.279-7.709 (4H, м., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 6.9 Гц, J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 2.4 Гц, Ph); 10.338 (1H, с., -N <sub>(1)</sub> H); 11.234 (1H, с., -N <sub>(3)</sub> H)
III	730 (C-Cl); 600-900 (C-H, Ph); 1490 (>N-H); 1660, 1710, 1750 (C=O)	2.505, 3.454 (2H, д., -CH <sub>2</sub> ); 4.592-4.721 (1H, д.д., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 0.8 Гц, -CNH); 5.167 (1H, д., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 5.2 Гц, -NH); 5.198 (1H, с., -C <sub>(6)</sub> H); 8.112-8.409 (4H, м., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 6.9 Гц, J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 2.4 Гц, Ph); 10.378 (1H, с., -N <sub>(1)</sub> H); 11.334 (1H, с., -N <sub>(3)</sub> H)
IV	600-900 (C-H, Ph); 1540 (>N-H); 1665, 1715, 1751 (C=O)	2.612, 2.871 (2H, д., д., -CH <sub>2</sub> ); 3.943 (1H, т., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 0.8 Гц, -CNH); 4.638 (2H, д.д., -CH <sub>2</sub> , Ph); 6.27 (1H, д., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 5.2 Гц, -NH); 5.946 (1H, с., -C <sub>(6)</sub> H); 7.223-7.439 (5H, м., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 6.9 Гц, J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 2.4 Гц, Ph); 10.234 (1H, с., -N <sub>(1)</sub> H); 10.522 (1H, с., -N <sub>(3)</sub> H)
V	400, 415, 470, 560 (CF <sub>3</sub> ); 600-900 (C-H, Ph); 1490 (>N-H); 1660, 1710, 1750 (C=O)	2.116, 3.121 (2H, с., с., -CH <sub>2</sub> ); 4.309 (1H, с., -CNH); 5.046 (1H, д., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 5.2 Гц, -NH); 6.534 (1H, с., -C <sub>(6)</sub> H); 7.223, 7.723 (4H, с., с., Ph); 10.205 (1H, с., -N <sub>(1)</sub> H); 10.947 (1H, с., -N <sub>(3)</sub> H)
VI	650-900 (C-H, Ph); 1540 (>NH); 1630-1710 (C=O); 2900 (SH); 3240-3600 (OH)	2.73, 3.3 (2H, с., с., -CH <sub>2</sub> ); 3.4 (1H, с., -SH); 4.53 (1H, кв., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 0.8 Гц, -CNH); 5.1 (1H, д., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 5.2 Гц, -NH); 5.35 (1H, с., -C <sub>(6)</sub> H); 7.32-7.50 (5H, м., Ph); 11.48 (1H, уш.с., -OH)
VII	735 (C-Cl); 600-900 (C-H, Ph); 1490 (>N-H); 1660, 1710, 1750 (C=O); 2810 (SH); 3100-3600 (OH)	2.722, 3.313 (2H, с., с., -CH <sub>2</sub> ); 3.42 (1H, с., -SH); 4.53 (1H, кв., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 0.8 Гц, -CNH); 5.12 (1H, д., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 5.2 Гц, -NH); 5.35 (1H, с., -C <sub>(6)</sub> H); 7.22-7.65 (4H, м., Ph); 11.454 (1H, уш.с., -OH)
VIII	735 (C-Cl); 600-900 (C-H, Ph); 1490 (>N-H); 1660, 1710, 1750 (C=O); 2810 (SH); 3100-3600 (OH)	2.720, 3.312 (2H, с., с., -CH <sub>2</sub> ); 3.42 (1H, с., -SH); 4.53 (1H, кв., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 0.8 Гц, -CNH); 5.12 (1H, д., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 5.2 Гц, -NH); 5.35 (1H, с., -C <sub>(6)</sub> H); 7.33-7.89 (4H, м., Ph); 11.389 (1H, уш.с., -OH)
IX	600-900 (C-H, Ph); 1490 (>NH); 1660, 1710, 1750 (C=O); 2810 (SH); 3100-3600 (OH)	2.865, 3.159 (2H, с., с., -CH <sub>2</sub> ); 3.734 (1H, с., -SH); 4.003 (1H, кв., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 0.8 Гц, -CNH); 4.738 (2H, д.д., -CH <sub>2</sub> , Ph); 4.997 (1H, д., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 5.2 Гц, -NH); 6.516 (1H, с., -C <sub>(6)</sub> H); 7.263-7.529 (5H, м., Ph); 11.454 (1H, уш.с., -OH)
X	400, 415, 470, 560 (CF <sub>3</sub> ); 600-900 (C-H, Ph); 1490 (>N-H); 1660, 1710, 1750 (C=O); 2810 (SH); 3100-3600 (OH)	2.725, 3.216 (2H, с., с., -CH <sub>2</sub> ); 3.292 (1H, с., -SH); 4.521 (1H, с., -CNH); 4.831 (1H, д., J <sup>HH</sup> <sub>HH</sub> 5.2 Гц, -NH); 6.517 (1H, с., -C <sub>(6)</sub> H); 7.328-7.656 (5H, м., Ph); 10.458 (1H, уш.с., -OH)

З метою підтвердження будови N-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукцинімідів за допомогою методів функціонального аналі-

зу автором розроблено та апробовано методики кольорових реакцій для їх якісного виявлення. За прототип взято фармакопейні якісні реакції, призначені для якісного визначення препарату-стандарту – сукциніміду, оскільки в молекулах означених сполук присутній загальний фрагмент – *N*-фенілзаміщений сукцинімід [7]. Всі кольорові реакції було апробовано на *N*-феніл-3-[4-гідрокси-2-гіопіримідин-6-іламіно]сукцинімід VI. Прикладом однієї з розроблених автором якісних реакцій стала реакція з кобальт ацетатом у метанолі, в результаті якої сполука VI утворює кобальтову сіль заміщеного *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукциніміду XI синьо-фіолетового забарвлення, аналогічно до сукциніміду (схема 2) [7]. Вважаємо, що утворення таких солей відбувається за рахунок енольної форми сукцинімідного фрагмента. В ЯМР<sup>1</sup>H-спектрах солей в області δ 2.47–2.85 м.ч. спостерігається сигнал лише одного протону у формі синглету, що підтверджує перетворення одного з атомів кисню в положенні 2 пірролідиндіонового фрагменту на енолятний.

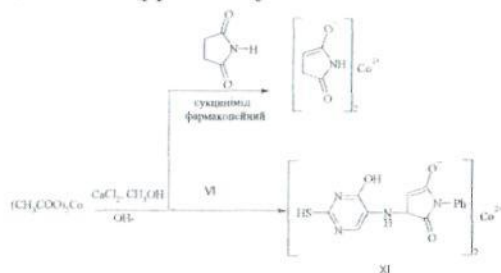


Схема 2.

Дослідження протисудомної активності (на фоні дії коразолу) проводилися для сполук I, II, VI. 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 I, II, VI 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. Показано, що похідні 5-аміноурацилу I, II не мають вираженої протисудомної дії, але при введенні їх розчину до організму піддослідних тварин до введення коразолу, відсоток тварин із син-

дромом судомів зменшувався зі 100% до 80%, а відсоток тварин, що загинуло, знижувався з 33% до 17% під час дії коразолу (табл.3).

Таблиця 3

Протисудомна активність синтезованих сполук I, II, VI (на фоні дії коразолу)

Умови дослідю, № сполуки	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Кількість тварин*	Тварин із синдромом судомів, %	Тварин, що загинуло, %
Коразол, 80 мг/кг (контроль)		10/10	100	33
I, 200 мг/кг	>2000	9/10	90	17
II, 200 мг/кг	>2000	8/10	80	20
Коразол, 100 мг/кг (контроль)		10/10	100	50
VI, 70.8 мг/кг	708 (590-840)	10/10	100	100

Примітка: \* – Кількість тварин з судомами / кількість тварин у досліді.

Таким чином, при дії малотоксичних похідних 5-аміноурацилу I, II (ЛД<sub>50</sub>>2000 мг/кг) відсоток тварин із синдромом судомів зменшувався зі 100% до 80%, а відсоток тварин, що загинули під час дії коразолу знижувався з 33% до 17%. Малотоксичне похідне VI (ЛД<sub>50</sub>>2000 мг/кг), навпаки, потенціює судомну дію коразолу та призводить до 100% загибелі піддослідних тварин. Цей факт можна пояснити вірогідним впливом на біологічну активність сполук розташування групи –NH<sub>2</sub> в молекулах урацилу у положеннях 5 або 6.

В цілому, пошук протисудомних засобів на основі комбінацій ряду піримідинів з заміщеними малеїнімідами слід вважати перспективним новим напрямком, розвиток якого передбачає можливість одержання нових ліків з вираженою протисудомною дією.

#### Висновки

1. З метою отримання нових потенційних протисудомних засобів синтезовано оригінальні похідні на основі 5(6)-заміщених урацилів та *N*-фенілзаміщених малеїнамідів.

2. Показано, що похідні 5-аміноурацилу та *N*-фенілзаміщених малеїнамідів не мають вираженої протисудомної дії на фоні дії коразолу, але при введенні їх розчину до організму піддослідних тварин до введення коразолу, відсоток тварин із синдромом судомів зменшувався зі 100% до 80%, а відсоток тварин, що загинуло, знижувався з 33% до 17% під час дії коразолу.

3. Малотоксичні *N*-арил-3-[4-гідрокси-2-тіопіримідин-6-іламіно]сукциніміди ( $LD_{50} > 2000$  мг/кг) потенціюють судомну дію коразолу та призводять до 100% загибелі піддослідних тварин. Цей факт можна пояснити вірогідним впливом на біологічну активність сполук розташування групи  $-NH_2$  в молекулах урацилу у положеннях 5 або 6.

#### Література

1. Агбальян С.Г. Реакции нуклеофильного присоединения производных индола к имидам малеиновой кислоты / С.Г. Агбальян, Р.Д. Хачикян, К.К. Лулукиан // Арм. хим. журн. – 1976. – Т. 29, № 4. – С. 362-364.
2. Бабалян Л.О. Медикаментозное лечение эпилепсии / Л.О. Бабалян, П.А. Темин, М.Ю. Никаноров // Клини. мед. – 1990. – № 1. – С. 10-15.
3. Образование производных 1,2-оксазинов – новый вид реакции 2-аминооксазолов с имидом малеиновой кислоты / Г.Я. Кондратьева, М.А. Айтжанова, В.С. Богданов [и др.] // ХГС. – 2000. – № 8. – С. 1128-1131.
4. 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 [и др.] // ХГС. – 2000. – № 5. – С. 668-676.
5. Лулукиан К.К. О влиянии *N*-заместителей в малеимидах на направление реакции с снаминами / К.К. Лулукиан, Р.Т. Григорян, С.Г. Агбальян // Арм. хим. журн. – 1982. – Т. 35, № 12. – С. 780-785.
6. Реакції *N*-арилмалеїнімідів з ароматичними амінами / І.П. Титаренко, І.Й. Кузьменко, Л.С. Кулик, А.С. Семенюхіна // Фарм. журн. – 2002. – № 2. – С. 63-65.
7. British Pharmacopoeia. – London: The Stationary Office, 1999. – Version 3,0. – P. 345-500, 2046-2047.
8. Thermal cycloaddition of *N*-arylmaleimides to phenols: the convenient synthesis of bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-one and tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octan-2-one derivatives from phenols / D. Bryce-Smith, G. Andrew, S. McCollan [et al.] // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. – 1987. – P. 1147-1151.
9. Buckles R. Reactions of *N*-bromoamides and *N*-bromoimides with styrene / R. Buckles, W. Probst // J. Org. Chem. – 1957. – Vol. 22. – P. 1728-1729.
10. Preparation of maleimide long-chain carboxylic acids / I. Ebata, T. Takigawa [et al.] // Chem. Abstr. – 1993. – Vol. 118. – P. 254741.
11. Watanabe S. Antimicrobial activities of *N*-(dialkylphenyl)-maleimides / S. Watanabe, Y. Igarashi, K. Yagami // Chem. Abstr. – 1991. – Vol. 115. – P. 45931.
12. Watanabe S. Antimicrobial activity of some *N*-(arylkyl)-maleimides S. Watanabe, Y. Igarashi, K. Yagami // Chem. Abstr. – 1992. – Vol. 116. – P. 190904.

#### Резюме

Вельчинська О.В. Нові *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукциніміди, дослідження їх хімічних та біологічних властивостей.

З метою отримання нових потенційних протисудомних засобів синтезовано нові *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукциніміди, вивчалися їх фізико-хіміч-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

ні та біологічні властивості. Основою молекул нові *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукциніміди стали 5(6)-заміщені урацили та *N*-(галогенофеніл)заміщені малеїніміди. Склад та будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрів. Чистоту контролювали методами тонкошарової та газо-рідинної хроматографії. Показано, що похідні 5-аміноурацилу та *N*-фенілзаміщених малеїнімідів не мають вираженої протисудомної дії на фоні дії коразолу, але при введенні їх розчину до організму піддослідних тварин до введення коразолу, % тварин із синдромом судомів знижувався зі 100% до 80%, а % тварин, що загинуло, зменшувався з 33% до 17% під час дії коразолу. Нові *N*-арил-3-[піримідин-5(6)-іламіно]сукциніміди можуть бути перспективними як потенційні протисудомні лікарські засоби для подальших досліджень.

**Ключові слова:** сукцинімід, малеїнімід, піримідин, протисудомна активність.

#### Резюме

Вельчинская Е.В. Новые *N*-арил-3-[пириимидин-5(6)-иламино]сукцинимиды, исследование их химических и биологических свойств.

С целью получения новых потенциальных противосудорожных средств синтезированы новые *N*-арил-3-[пириимидин-5(6)-иламино]сукцинимиды, изучались их физико-химические и биологические свойства. Основой молекул новых *N*-арил-3-[пириимидин-5(6)-иламино]сукцинимидов стали 5(6)-замещенные урацилы и *N*-(галогенофенил)замещенные малеинимиды. Состав и строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектров. Чистоту контролировали методами тонкослойной и газо-жидкостной хроматографии. Показано, что производные 5-аминоурацила и *N*-фенилзамещенных малеинимидов не имеют выраженного противосудорожного действия на фоне действия коразола, но при введении их растворов в организм подопытных животных до введения коразола, % животных с синдромом судорог понижался с 100% до 80%, а % животных, которые погибли, уменьшился с 33% до 17% во время действия коразола. Новые *N*-арил-3-[пириимидин-5(6)-иламино]сукцинимиды могут быть перспективными как потенциальные противосудорожные лекарственные средства для дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** сукцинимид, малеинимид, пириимидин, противосудорожная активность.

#### Summary

Welchinska E.V. New *N*-aryl-3-[pyrimidine-5(6)-ilamino]succinimides, investigations of its chemical and biological properties.

With a purpose of obtaining of new potential anticonvulsant preparations the new *N*-aryl-3-[pyrimidine-5(6)-ilamino]succinimides were synthesized, its physical-chemical and biological properties were learned. The base of molecules of new *N*-aryl-3-[pyrimidine-5(6)-ilamino]succinimides were 5(6)-substituted uraciles and *N*-(halogen phenyl)substituted maleimimides. Composition and structure of synthesized compounds has been confirmed by the data of element analysis, IR- and <sup>1</sup>H-NMR-spectra. The purity has been tested by method of thin-layer and gas-liquid chromatography. It has been determined absents of the expression anticonvulsant action of the derivatives of 5-aminouracile and *N*-phenylsubstituted maleinimides against corazol's action, but % of animals with convulsive syndrome reduced from 100% to 80%, and % of animals which died diminutives from 33% to 17% during the corazol's action, after injection of its solutions to the organisms of the experimental animals before the corazol's injection. New *N*-aryl-3-[pyrimidine-5(6)-ilamino]succinimides can be perspective as potential anticonvulsant medical preparations for future investigations.

**Key words:** succinimide, maleinimide, pyrimidine, anticonvulsant activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. О.П. Гудзенко

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії