

ISSN 2079-667-6



КЛМ

Український журнал

клінічної та
лабораторної
медицини



ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 95910

3 2010

ЗМІСТ

Ювілей В.Д. Лук'янчука	4	Дослідження анатомічної будови листя та кори ільму граболистого <i>Ulmus carpinifolia</i> L. (<i>Ulmaceae</i>) І.А.Данилова, В.В.Малий, О.П.Хворост	54
ПРОБЛЕМНА СТАТТЯ		Особливості розробки основи стоматологічного гелю О.В.Лебединь, І.І.Баранова, Л.С.Петровська	57
Перинатальні исходи вагітності при аутоімунних тиреопатіях А.Ю.Щербаков, В.Ю.Щербаков, Е.А.Новикова, Д.Н.Шаповал	5	Обґрунтування вибору носія комбінованого стоматологічного гелю С.М.Ролік, О.Ф.Пімінов, Т.О.Шитєєва, Л.І.Шульга	61
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ		Біофармацевтичні дослідження мазі фенсукциналу М.О.Бойко, Є.В.Гладух, С.П.Кустова, Л.Є.Нікішина, І.Г.Губаревич, О.І.Черняєва	65
Судова фармація: організаційно-правова процедура знищення контрольованих рослин в Україні В.О.Шаповалова, В.В.Шаповалов, С.М.Негрешкий	9	Фармакологічні дослідження супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань О.С.Кухтенко, Н.О.Ніколайчук, О.А.Рубан, В.В.Гнатюк	68
Розробка умов аналізу метоклопраміду методом газорідної хроматографії О.О.Маміна, Н.Ю.Бевз, Г.О.Бур'ян, К.О.Бур'ян	13	Отримання та вивчення фармакологічної активності поліфенольного комплексу листків скумпії звичайної І.Л.Бензель, М.М.Козловський, Н.О.Виноград, О.Л.Бензель	72
Изучение активных ингредиентов пренатального мультивитаминного комплекса Gesticare О.Л.Левашова	16	Експериментальне обґрунтування використання ліпосомального препарату ліпіну як фрігопротектора Н.А.Домар, С.Ю.Штриголь	78
Вивчення об'ємно-технологічних властивостей порошку цеоліту природного В.Д.Рибачук, Д.В.Рибачук, О.А.Манський	21	Оригінальні N-фенілзаміщені сукциніміди з потенційною біологічною активністю О.В.Вельчипська	82
Вивчення структурно-механічних та осмотичних властивостей пеларгонії із метронідазолом та олією чайного дерева Т.Г.Ярних, Ю.В.Левачкова, В.М.Чушенко	24	Активність цитозольної супероксиддисмутазы в тканях крыс разного возраста на фоне применения парафармацевтика «Вин-Вита» Е.А.Орлова, О.А.Лазарчук	87
Отходы производства подсолнечного масла — перспективный источник биологически активных веществ В.П.Гапоенко, И.Г.Левашова	27	Вплив МІГУ-2 на газовий склад та кислотно-лужну рівновагу крові у щурів з гіпоксичною гіпоксією на тлі гіпертермії В.Д.Лук'янчук, Н.В.Вігохіна, Д.С.Кравець, І.Й.Сейфулліна, В.М.Ткаченко	91
Дисперсійний аналіз та мікробіологічне дослідження мазей з ксероформом І.О.Криклива, О.А.Рубан	30	Толерантність до протисудомної дії нового похідного пептидамідобензофенону та діазепаму за умов їх тривалого застосування І.В.Погоріла, В.В.Годован, Л.С.Годлевський	96
Оптимізація процесу етилацетатної екстракції біологічно активних речовин з листя шавлії лікарської О.М.Кошовий, Є.О.Передерій, О.П.Гудзенко, Т.П.Осолодченко, А.М.Ковальова, А.М.Комісаренко	34	Методологія корекції психопатологічних розладів у дітей 1,5-3,5 років життя із перинатальним ураженням мозку Н.Г.Міхановська	101
Стандартизація методик ідентифікації нітрофуралу в лікарських формах аптечного виготовлення К.І.Проскуріна, О.А.Євтіфєєва, В.А.Георгіяни	38	Оцінка ринкових позицій лікарських препаратів на основі концепції капіталу бренду М.М.Слободянюк, О.С.Самборський, С.В.Жалько	107
Термогравіметричний аналіз антимікотичних гелів Н.П.Половко, О.Г.Башура	43	Дослідження жирнокислотного складу бодяги (<i>Spongilla lacustris</i> L.) Ю.С.Цельоба, І.І.Баранова, В.С.Кисличенко	114
Фітоінжиніринг як сучасний напрям створення анаболічних засобів нової генерації У.В.Карпюк, В.С.Кисличенко, Г.В.Зайченко, В.І.Гноєвий, І.В.Гноєвий	46		
Вивчення елементного та вітамінного складу сировини медунки темної М.С.Лобурцова, Т.Н.Гонтова, О.П.Хворост	52		

Оригінальні N-фенілзаміщені сукциніміди
з потенційною біологічною активністю

О.В.Вельчинська

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця
Київ, Україна

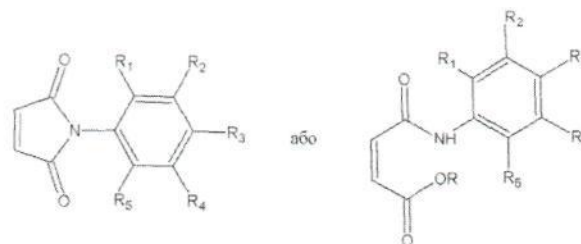
Здійснено синтез похідних N-фенілзаміщених полігетероциклічних сукцинімідів з піридин-піперазиновими, бензотієнотіопіримідиновими та морфоліновими фрагментами у складі молекул, вивчено їх фізико-хімічні властивості. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ЯМРІН-спектрів. Чистота контролювалася методами тонкошарової та газорідинної хроматографії. Синтезовані фармакофорвмісні сукциніміди є перспективними для подальшого вивчення їх як потенційно біологічно активних.

Ключові слова: малеїнімід, сукцинімід, синтез, протисудомна активність.

ВСТУП

Залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду доведена та описана в численних наукових роботах [6, 9]. Похідні малеїніміду — це сполуки з анксиолітичним типом дії, психотропні агенти, протисудомні лікарські засоби, які застосовуються при лікуванні малих приступів епілепсії, атипичних загальних приступах при вторинній епілепсії, тяжких комплексних приступах. Сполуки з ряду заміщених малеїнімідів у порівнянні з похідними барбітурової кислоти, гідатоїну та оксазолідин-2,4-діону в меншій мірі проявляють побічну та токсичну дію, а також їх можна отримувати за допомогою відносно простих методів синтезу. Зацікавленість до цього класу сполук як до потенційного джерела протиепілептичних препаратів виникла після експериментальних досліджень, що проводилися науковцями з 1936 р.

[6]. Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазинлімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазинів з поліциклічними алкілімідами, які потім можуть вступати в реакції заміщення по атому водню при гетероатомі азоту [1]. У порівнянні з аліфатичними та ароматичними амінами N-вмісні гетероциклічні сполуки менш нуклеофільні, але їх нуклеофільність достатня для здійснення реакції Міхаеля [5]. При взаємодії малеїнімідів із заміщеним бензолом у присутності сірчаної кислоти або сірчаної та фосфорної кислот можливе отримання N-арилмалеїнімідів зі збереженням або розкриттям циклу малеїніміду (схема 1) [3]:



Раніше нами були отримані нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку молекули малеїнімідів [7, 8].

Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання молекул складних азотовмісних циклічних систем (піридин-піперазинів, бензотієнотіопіримідинів, морфолінамінів, піридинамінів) до N-заміщеного малеїніміду можливе утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною, а також антимікробною дією [2, 4, 6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Сполуки (I-VI) синтезовано на кафедрі біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії

Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця та в Інституті органічної хімії НАНУ України. Сполуки (I-VI) отримано шляхом взаємодії N-заміщених малеїнімідів з 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазином, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазином, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміном, N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміном, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідином у молярному співвідношенні 1:1 за участю атомів водню: аміногруп морфолінамінів та піридинамінів, тіогрупи молекули бензотієнопіримідину, при гетероатомі азоту піперазинового циклу. Проведені реакції є типовим прикладом нуклеофільного приєднання гетероциклічних сполук по подвійному зв'язку молекули N-заміщеного малеїніміду.

Реакції проводили в бензолі або ацетонітрилі при кімнатній температурі протягом 24 год. з наступною кристалізацією та сушкою отриманих продуктів реакції. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу, а саме кристалізація з ізопропілового спирту та промивання залишку — осаду під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, дозволили збільшити практичний вихід сполук (I-VI) до 70%.

Індивідуальність синтезованих сполук (I-VI) контролювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), склад підтверджували даними елементного аналізу. ТШХ виконували на пластинках Silufol-254. Газорідинну хроматографію (ГРХ) визначали на газорідинному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором (виробник «Perkin», Germany). УФ-спектри записували на спектрофотометрі Mel Temp II (USA). ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Charles Ceise Hena», Germany). Спектри ЯМР¹H синтезованих сполук (I-VI) записували на приладах «Bruker WP-2002» (виробник «Bruker», Switzerland), «Varian T-60» (виробник «Varian», USA) з робочою частотою 200-132 МГц у вигляді розчинів ДМСО-D₆ та CDCl₃ (внутрішні стандарти ТМС та ГМДС). Хроматограми, УФ-, ІЧ-, ЯМР¹H-спектри кінцевих продуктів ідентифікували в порівнянні з хроматограмами, УФ-, ІЧ-, ЯМР¹H-спектрами вихідних сполук. Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованих сполук відповідають розрахованим значенням.

N-парахлорфеніл-3-(N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміно)-сукцинімід (I). До розчину 0,5 г (0,0024 моль) N-парахлорфенілмалеїніміду в 6 мл бензолу додають 0,33 г (0,0024

моль) N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]аміну, залишають при кімнатній температурі на 24 год. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать у пістолеті Фішера. Залишок — осад світло-жовтого забарвлення, кристалізують з ізопропілового спирту, охолоджують при кімнатній температурі. Промивають залишок під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід — 0,48 г (58%).

N-параметоксифеніл-3-(N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміно)-сукцинімід (II). До розчину 0,5 г (0,0025 моль) N-параметоксифенілмалеїніміду в 6 мл бензолу додають розчин 0,39 г (0,0025 моль) N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміну в 4 мл бензолу, залишають при кімнатній температурі на 24 год. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать у пістолеті Фішера. Залишок — осад світло-жовтого забарвлення, кристалізують з ізопропілового спирту, охолоджують при кімнатній температурі. Промивають залишок під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать на повітрі. Практичний вихід — 0,46 г (52%).

N-параметоксифеніл-3-[(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-піримідин-2'-іл)тіо]-сукцинімід (III). До розчину 0,5 г (0,0025 моль) N-параметоксифенілмалеїніміду в 6 мл ацетонітрилу додають розчин 0,6 г (0,0025 моль) [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідину в 4 мл ацетонітрилу, залишають при кімнатній температурі на 24 год. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать у пістолеті Фішера. Залишок — осад світло-кремового забарвлення, кристалізують з ізопропілового спирту, охолоджують при кімнатній температурі. Промивають залишок під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать на повітрі. Вихід — 0,7 г (64%).

N-парахлорфеніл-3-(1'-[3''-хлор-5''-(трифторметил)-піридин-2''-іл]-піперазино)-сукцинімід (IV). До розчину 0,5 г (0,0024 моль) N-парахлорфенілмалеїніміду в 6 мл бензолу додають з перемішуванням розчин 0,64 г (0,0024 моль) 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазину в 4 мл бензолу. Реакційну суміш залишають на 24 год. при кімнатній температурі. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать у пістолеті Фішера. Залишок — осад світло-жовтого забарвлення, кристалізують з ізопропілового спирту, охолоджують при кімнатній температурі. Промивають залишок під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать у пістолеті Фішера. Вихід 0,79 г (70%).

N-парахлорфеніл-3-(1'-[2''-піридин-2''-іл-етил]-піперазину)-сукцинімід (V). До розчину

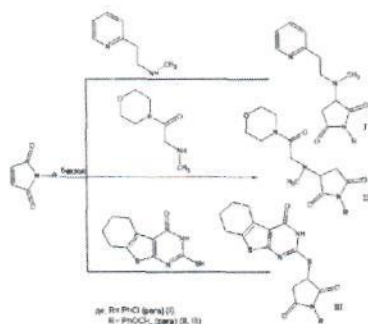
0,5 г (0,0024 моль) *N*-парахлорфенілмалеїніміду в 6 мл бензолу додають 0,46 г (0,0024 моль) 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазину в 4 мл бензолу. Реакційну суміш залишають при кімнатній температурі на 24 год. Залишок — осад жовтого забарвлення, відфільтровують, кристалізують з ізопропілового спирту. Промивають залишок під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать у пістолеті Фішера. Вихід 0,65 г (68%).

N-параметоксифеніл-3-(1'-[2"-піридин-2"-іл-етил]-піперазину)-сукцинімід (VI). До розчину 0,5 г (0,0025 моль) *N*-параметоксифенілмалеїніміду в 6 мл бензолу додають 0,47 г (0,0025 моль) 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазину в 4 мл бензолу, залишають на 24 год. при кімнатній температурі. Залишок — осад жовтого забарвлення відфільтровують, кристалізують із ізопропілового спирту, промивають залишок під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать у пістолеті Фішера. Вихід — 0,38 г (40%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

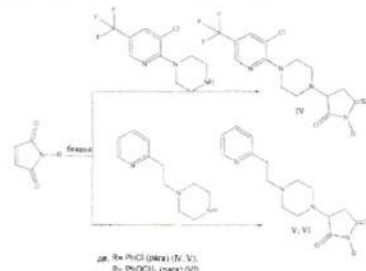
Шляхом взаємодії *N*-заміщених maleїнімідів з *N*-метил-*N*-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміном, *N*-метил-*N*-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміном або [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1"']-бензотісно-[2",3"-d]-2'-іл)тіо]-піримідином у молярному співвідношенні 1:1, в бензолі або ацетонітрилі при кімнатній температурі протягом 24 год. з наступною кристалізацією із ізопропілового спирту та сушкою продуктів реакції синтезовано сполуки (I-III).

Позитивними рисами описаного методу синтезу є легкість його проведення та простота обробки кінцевих продуктів (схема 2):



Метод синтезу було перенесено нами на гетероциклічні сполуки 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазин, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазин, які містять у своєму складі високоосновний атом азоту, що дозволило дослідити реакційну здатність *N*-заміщених

maleїнімідів у наведених реакціях та синтезувати сполуки (IV-VI) (схема 3):



Синтезовані сполуки (I-VI) — це кристалічні порошки від світло-кремового до жовтого забарвлення, кристалізуються з ізопропілового спирту. УФ-спектри сполук (I-III, V, VI) характеризуються наявністю λ_{\max} при 250 нм. У той час як УФ-спектр стандартної речовини (сукциніміду) відрізняється наявністю інтенсивної смуги при 207 нм і мало інтенсивної смуги при 243 нм (за рахунок спряження груп C=O, ρ -електронів гетероатому азоту), УФ-спектр сполуки (IV) характеризується максимумами поглинання при 243 нм та 275 нм. Наявність у молекулі двох ароматичних систем, кільця піперазину і сукциніміду, призводить до багатохромного зміщення λ_{\max} . Сполука (IV) в УФ-спектрі має дві смуги: інтенсивну в короткохвильовій області та малоінтенсивну в довгохвильовій області (чотири насичені та ненасичені цикли з гетероатомами та без них, безпосередньо пов'язані між собою).

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук (I-VI) спостерігаються в області 600-900 cm^{-1} інтенсивні смуги непласких деформаційних коливань C-H ароматичних кілець, у той час як валентні коливання C-C зв'язків ароматичних ядер при 1585-1600 cm^{-1} та 1400-1500 cm^{-1} ідентифікувати неможливо, так як дані області спектра близькі до коливань зв'язку C=C, >N-H групи. Деформаційні коливання вторинної аміногрупи молекули сукциніміду дають нехарактеристичні смуги середньої інтенсивності в області 1500-1600 cm^{-1} , а в ІЧ-спектрах сполук (I-VI) смуги $\delta_{\text{N-R}}$ спостерігаються в області 1470-1495 cm^{-1} . Валентні коливання карбонільних груп (C=O) сполук (I-VI) проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1680-1750 cm^{-1} (2 смуги) і є найбільш характеристичними, так як інші смуги в даній області практично відсутні. Крім того в ІЧ-спектрах сполук (I, IV, V) у низькочастотній області спектра можна легко визначити в результаті високої інтенсивності смуги зв'язків C-Cl (530-600 cm^{-1}) та C-F (1150, 1210 cm^{-1}) для сполуки (IV), хоча цінність даної ідентифікації обмежена, оскільки про присут-

ТАБЛИЦЯ 1

Спектральні характеристики синтезованих сполук (I-VI)

№ сполуки	УФ-спектр, λ тах, нм	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ , γ	Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-D ₆ , CDCl ₃), δ, м.д. (J, Гц)
I	250	530-600 (C-Cl), 600-900 (C-H, Ph), 1470, 1495 (>N-R), 1680-1750 (C=O)	1,23 (т., J ³ _{H,H} 7,2 Гц, J ² _{H,H} 3,6 Гц, CH ₃ , 3H); 2,45; 3,26 (с.с., CH ₂ -CH ₂ , 4H); 2,6-2,85 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,9-4,12 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,0-7,65 (д.д., Ph, 4H); 7,5 (с., Py, 4H)
II	250	600-900 (C-H, Ph), 1495 (>N-R), 1680-1750 (C=O)	1,35 (т., J ³ _{H,H} 7,2 Гц, J ² _{H,H} 3,6 Гц, CH ₃ , 3H); 3,46 (с.с., CH ₂ , 2H); 2,57 – 2,65 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,55-4,62 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,0-7,65 (д.д., Ph, 4H); 8,5 (м., Morf., 8H)
III	250	600-900 (C-H, Ph), 1495 (>N-R), 1680-1750 (C=O)	2,54-2,67 (м., Suc., 2H (4 position)); 3,44-4,52 (т., Suc., 1H (3 position)); 3,7-3,9 (т.д., OCH ₃ , 3H); 6,88-8,45 (м., Ph, 4H); 8,99-9,75 (м., Cyclohex., 8H); 10,11 (с., NH, 1H)
IV	243, 275	530-600 (C-Cl), 600-900 (C-H, Ph), 1150, 1210 (C-F); 1495 (>N-R), 1680-1750 (C=O)	2,35-3,25 (м., Piperaz., 8H); 2,6-3,85 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,9-4,3 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,0-7,65 (д.д., Ph, 4H); 7,5-8,6 (д., с., Py, 2H)
V	250	530-600 (C-Cl), 600-900 (C-H, Ph), 1495 (>N-R), 1680-1750 (C=O)	2,03-3,24 (м., Piperaz., 8H); 2,77; 3,87 (д., д., Suc., 2H (4 position)); 4,72 (т., Suc., 1H (3 position)); 5,66-6,89 (м., CH ₂ -CH ₂ , 4H), 6,54-7,35 (д.д., Ph, 4H); 7,22; 7,45; 8,53; 8,59 (д., д., д., Py, 4H)
VI	250	600-900 (C-H, Ph), 1495 (>N-R), 1680-1750 (C=O)	2,15-3,21 (м., Piperaz., 8H); 2,79 (д., Suc., 2H (4 position)); 4,61 (с., OCH ₃ , 3H); 4,73 (т., Suc., 1H (3 position)); 6,54-7,36 (д.д., Ph, 4H); 7,23; 7,40; 8,43; 8,61 (д., д., д., д., Py, 4H)

ність галогенів у молекулі відомо з даних елементного аналізу й якісних реакцій на галоген.

ЯМР¹H спектри сполук (I-VI) мають сигнали у вигляді дублета дублетів при 6,54-8,45 м.д., що відповідає протонам ароматичного кільця або протонам ароматичних фрагментів, сигнал у вигляді дублету або мультиплету при 2,54-3,87 м.д., що відповідає двом протонам молекули сукциніміду в четвертому положенні, сигнал у вигляді триплету в інтервалі 3,44-4,73 м.д., який відповідає протону молекули сукциніміду в третьому положенні. ЯМР¹H спектри сполук (I, IV-VI) мають характерний сигнал у вигляді синглетів та дублетів при 7,22-8,61 м.д., що відповідає протонам піридинієвого кільця. ЯМР¹H спектр сполуки (II) має характерний сигнал у вигляді мультиплету при 8,5 м.д., що відповідає протонам морфолінового кільця.

Спектральні характеристики синтезованих сполук (I-VI) наведені в табл. 1, фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу – в табл. 2.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено ефективний метод синтезу нових N-фенілзаміщених гетероциклічних сукцинімідів шляхом взаємодії N-фенілзаміщених малейнімідів з 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазином, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазином, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміном, N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміном, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідином у молярному співвідношенні 1:1 у бензолі або ацетонітрилі при кімнатній температурі при утриманні реакційної суміші протягом 24 год. з наступною кристалізацією та сушкою отриманих продуктів реакції.

2. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу, а саме кристалізація з ізопропілового спирту та промивання залишку (осаду) під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, дозволило отримати

ТАБЛИЦЯ 2

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу синтезованих сполук (I-VI)

№ сполуки	Знайдено, %, C H N	Брутто-формула	Обчислено, %, C H N	Т. топл., °C
I	62,93; 5,18; 12,15	C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₂ Cl	62,88; 5,27; 12,22	133-136
II	59,87; 6,38; 11,59	C ₁₄ H ₂₀ N ₃ O ₅	59,82; 6,41; 11,63	140-143
III	57,22; 4,28; 9,46	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ S ₂	57,1; 4,34; 9,52	180-183
IV	50,63; 3,68; 11,88	C ₂₀ H ₁₇ N ₄ O ₂ Cl ₂ F ₃	50,75; 3,62; 11,84	164-167
V	63,18; 5,79; 14,1	C ₂₁ H ₂₃ N ₄ O ₂ Cl	63,23; 5,81; 14,0	169-171
VI	67,16; 6,55; 14,1	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃	67,26; 6,64; 14,2	165-167

синтезовані сполуки (I-VI) високої чистоти та збільшити їх практичний вихід до 70%.

3. Будову синтезованих сполук (I-VI) підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії, а індивідуальність — методами тонкошарової та газорідної хроматографії.

4. Можна прогнозувати, що синтезовані сполуки (I-VI) — сукциніміди, які містять у молекулах складні полігетероциклічні системи, а саме фармакофори: піридин-піперазинові, бензотієнотіопіримідинові, морфолінові фрагменти та спряжену систему, — є перспективними для подальшого вивчення як сполуки з потенційною біологічною активністю.

ЛІТЕРАТУРА

- Amagat P. Thermal cycloaddition of maleimides to bicyclic reagents / P.Amagat // *Traite de Chem. Organique*. — 1941. — Vol. 13. — P. 502-521.
- Balasubramaniyan V. Reactions of α , β -unsaturated dicarbonyl systems, facile synthesis of benzothiazines and benzothiazepines / V.Balasubramaniyan, P.Balasubramaniyan, A.S.Shaikh // *Tetrahedron*. — 1986. — Vol. 42. — №10. — P. 2731-2738.
- Bryce-Smith D. Thermal cycloaddition of N-aryl-maleimides to phenols: the convenient synthesis of bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-one and tricyclo[3.3.0.0^{2,5}]octan-2-one derivatives from phenols / D.Bryce-Smith, G.Andrew, S.McColl Ian [et al.] // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. — 1987. — P. 1147-1151.
- Cooney D.A. Maleimide — biochemical, pharmacological and toxicologic studies. Interaction with L-asparagine metabolism / D.A.Cooney, H.A.Milman, R.G.Cable // *Biochem. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 27. — №2. — P.151-166.
- Hargreaves M.K. Cyclic carboxylic monoimides / M.K.Hargreaves, J.G.Pritchard, H.R.Dave // *Chem. Reviews*. — 1970. — Vol. 70. — №4. — P. 439-468.
- Magid Abou — Gharbia. Polycyclic aryl- and heteroarylpiperazinyli imides as 5-HT_{1A} receptor ligands and potential anxiolytic agents: synthesis and structure-activity relationship studies / Abou — Gharbia Magid, R.P.Usha [et al.] // *J. Med. Chem.* — 1988. — Vol. 31. — №7. — P. 1382-1385.
- Пат. 18825 Україна. МПКС07D239/553, А61К33/16, С07С 21/00. Сполуки N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно) сукцинімід та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідроксі-6'-аміно) сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями / Ю.І.Губський, О.В.Вельчинська (Україна); Заявл.09.06.06; Опубл.15.11.06, Бюл. №11. — 8 с.
- Пат. 18096 Україна. МПКС07D239/553, А61К33/16, С07С 21/00. Сполуки N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімід та N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями / Ю.І.Губський, О.В.Вельчинська (Україна); Заявл.24.05.06; Опубл.16.10.06; Бюл. №10. — 8 с.
- Richards M.N. (Merrel D., Res. Inst. 67084, Strasbourg, Fr.). Relative potencies of agonists and differential sensitivity to N-ethylmaleimide on muscarinic auto receptors and postsynaptic receptors in rat hippocampus / M.N.Richards // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1990. — Vol. 255. — №1. — P. 83-89.

Е.В.Вельчинская. Оригинальные N-фенилзамещенные сукцинимиды с потенциальной биологической активностью. Киев, Украина.

Ключевые слова: маленимид, сукцинимид, синтез, противосудорожная активность.

Осуществлен синтез производных N-фенилзамещенных полигетероциклических сукцинимидов с пиридин-пиперазиновыми, бензотієнотіопіримідиновими и морфоліновими фрагментами в составе молекул, изучены их физико-химические свойства. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, УФ, ИК- и ЯМР¹H-спектров. Чистота контролировалась методами тонкослойной и газожидкостной хроматографии. Синтезированные фармакофорсодержащие сукцинимиды являются перспективными для дальнейшего изучения их как потенциально биологически активных.

E.V.Welchinska. Original N-phenylsubstituted succinimides with potential biological activity. Kyiv, Ukraine.

Key words: maleinimide, succinimide, synthesis, anticonvulsant activity.

Synthesis of derivatives of N-phenylsubstituted polyheterocyclic succinimides with pyridino-piperazinic, benzothienothio-pyrimidinic and morpholinic fragments in molecules has been performed and their physical and chemical properties have been studied. The structure of synthesized compounds has been confirmed by data of elemental analysis, UV-, IR- and NMR¹H-spectrum. The purity has been tested by method of thin-layer and gas-liquid chromatography. The succinimides with pharmacophores that synthesized are perspective for their future investigations as potential biologically active.

Надійшла до редакції 30.05.2010 р.