

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА  
І КЛІНІЧНА  
*МЕДИЦИНА***



2009 № 4



## ЗМІСТ

## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

<i>Н.А. Клименко, Е.А. Павлова, И.В. Сорокина. Морфофункциональные особенности ткани перибронхиальных лимфатических узлов и селезёнки при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности</i> .....	4
<i>Н.Г. Грищенко, Н.А. Клименко, Н.И. Горголь, С.В. Татарко. Обоснование модели реактивного хронического воспаления яичников у мышей</i> .....	10
<i>В.П. Корж. Зміни внутрішньоклітинного метаболізму тканин міокарда і скелетних м'язів при інтенсивних фізичних навантаженнях</i> .....	18
<i>С.Н. Потапов. Морфологическая характеристика сперматогенного эпителия семенных желез плодов и новорождённых от матерей с осложнённой преэклампсией беременностью</i> .....	22
<i>И.И. Мавров, А.К. Кондакова, С.К. Джораева. Изучение апоптотической активности штамма UG-C S. trachomatis на экспериментальной модели клеток мышечных фибробластов L929</i> .....	25
<i>А.В. Бондаренко, Д.В. Кацапов. Экспериментальное изучение тест-системы для определения антибартофельзных антител</i> .....	29
<i>Т.П. Говоруха, Л.Н. Марченко, Н.В. Репин, Т.Н. Юрченко. Ультраструктура эндотелия аорты в условиях регресса экспериментального атеросклероза и после введения криоконсервированной плаценты</i> .....	33
<i>С.Б. Безшапочный, Ю.А. Гасюк. Морфогенез базальноклеточного рака гортани</i> .....	37
<i>В.И. Жуков, В.В. Бойко, Ю.А. Винник, С.В. Перепадя, О.В. Перепадя, О.В. Зайцева. Особенности обмена L-триптофана у больных колоректальным раком</i> .....	40
<i>Н.І. Макеева, Г.С. Сенаторова, Л.М. Самохіна. Активність хімази, тоніну на початковій стадії хронічного захворювання нирок у дітей</i> .....	46
<i>Л.І. Недоступ, Г.І. Губіна-Вакулік. Експериментальне обґрунтування застосування Мукози композитум для профілактики розвитку злукового процесу у хворих на зовнішній генітальний ендометріоз</i> .....	49
<i>Д.О. Бутов. Зміни деяких показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень при застосуванні органозберігаючої фармакоterapiї</i> .....	53
<i>Е.В. Супрун, В.П. Верейтинова, О.С. Супрун. Експериментальне вивчення антигіпоксичної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1</i> .....	57
<i>Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, А.Б. Драпайло, О.С. Кобко, П.С. Чумак, В.В. Вільчинська. Пошук фізіологічно активних гетероциклічних речовин як потенційних складових нових лікарських засобів</i> .....	62

## ТЕРАПІЯ

<i>П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина, О.С. Шевченко, М.А. Лесовая. Петлевой диуретик торасемид в комбинированной терапии гипертонической болезни</i> .....	69
<i>А.Ю. Егорова. Эффективность терапии энalapрилом малеатом у пациентов с артериальной гипертензией с гипер- и изотензивными типами оростатических реакций</i> .....	75
<i>А.М. Біловол. Клінічна синтропія системних дерматозів і соматичної патології: стан центральної гемодинаміки у хворих з поєднаним перебігом псоріатичної та гіпертонічної хвороб</i> .....	80
<i>И.И. Топчий, В.Ю. Гальчинская, П.С. Семеновых, Т.Д. Щербань, А.Б. Шитова. Особенности функционирования системы фибринолиза у больных диабетической нефропатией</i> .....	85

## ПОШУК ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ РЕЧОВИН ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ СКЛАДОВИХ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, А.Б. Драпайло\*,  
О.С. Кобко\*, Н.Є. Чумак\*\*, В.В. Вільчинська

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

\*Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ

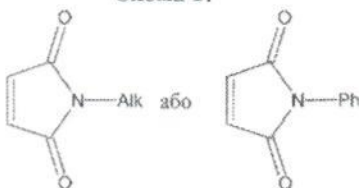
\*\*Інститут екологієни і токсикології ім. Л.І. Медведя, м. Київ

Описаний новий метод синтезу оригінальних похідних N-заміщених малеїнімідів за участю 2-меркаптобензойної кислоти та гетероциклів (N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміну, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміну, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]піримідину, 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазину, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазину) у системі розчинників (бензол-піридин, бензол-ацетонітрил) з подальшою обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді, безводним бензолом або ізопропанолом. Будову та склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ІН ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність – методами тонкошарової та газорідинної хроматографії. Встановлено, що деякі із синтезованих сполук (похідні N-заміщених малеїнімідів та 2-меркаптобензойної кислоти) відносяться до малотоксичних: значення  $LD_{50}$  їх знаходяться в інтервалі 560–1400 мг/кг, тобто їх токсичність нижча за токсичність препарату порівняння 5-фторурацилу в 1,49–3,73 рази. Нові похідні N-заміщених малеїнімідів з потенційною фізіологічною активністю містять у молекулах фармакофорні угруповання і тому можуть бути перспективними в розробці потенційних лікарських засобів.

**Ключові слова:** малеїнімід, меркаптобензойна кислота, токсичність, фармакофор.

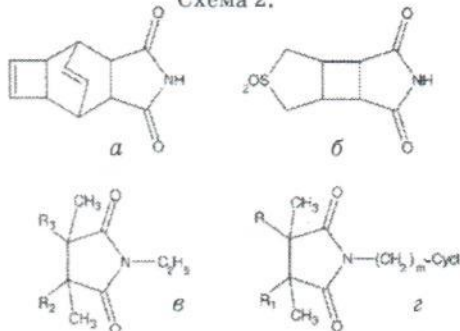
В науковому світі інтенсивно досліджуються біологічно активні сполуки, що містять у будові фрагмент молекули насиченого або ненасиченого циклічного іміду і можуть стати основою нових лікарських засобів (схема 1).

Схема 1.



Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1, 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анксиолітичним типом дії (схема 2, а, б), що впливають на постсинап-

Схема 2.



тичні рецептори ( $\sigma$ ), психотропні агенти ( $\sigma$ ), та з іншими типами дії.

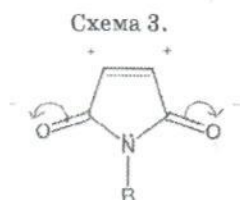
Зацікавленість до цього класу сполук як до потенційного джерела протипілептичних препаратів виникла після експериментальних досліджень [3]. Азотвмісні гетероциклічні сполуки менш нуклеофільні у порівнянні з аліфатичними й ароматичними амінами, але їх нуклеофільність є достатньою для здійснення реакції Міхаєля [4, 5].

Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання молекул ароматичних сполук з активною меркаптогрупою або складних азотвмісних циклічних систем (піридин-піперазинів, бензотієнотіопіримідинів, морфолінамінів, піридинамінів) до N-заміщеного малеїніміду є можливим утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною, а також антимікробною [1, 6, 7].

Раніше авторами [8, 9] були синтезовані нові гетероциклічні похідні сукцинімідів шляхом нуклеофільного приєднання за подвійним зв'язком молекули малеїніміду амінотіоурацилів. Даний метод синтезу нових сукцинімідів перенесений нами на ароматичну сполуку – 2-меркаптобензойну кислоту та гетероцикли: 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазин, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазин, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-

іл-оксоетил]-амін, N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-амін, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідин.

На відміну від імідів насичених дикарбонових кислот іміди ненасичених дикарбонових кислот мають у складі молекули активований двома карбонільними групами подвійний зв'язок, який здатен при певних умовах приєднувати нуклеофільні реагенти з утворенням похідних сукциніміду. В результаті спряження карбонільних груп з гетероатомом азоту електрофільна активність карбонільних груп малеїніміду знижена і саме на атомах вуглецю етиленового зв'язку знаходиться значний за величиною позитивний заряд (схема 3).



Типовим прикладом нуклеофільного приєднання за подвійним зв'язком є взаємодія N-заміщених малеїнімідів з 2-меркаптобензойною кислотою та гетероциклами: 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазину, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазину, 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.

Мета даної роботи полягає в хімічній модифікації молекул N-заміщених малеїнімідів з подальшим вивченням біологічної активності їх нових синтезованих похідних, а саме після конструювання потенційно активних структур розроблено новий метод синтезу оригінальних гетероциклів на основі N-заміщених малеїнімідів і ароматичних і гетероциклічних сполук, досліджено токсичність деяких із синтезованих сполук.

**Матеріал і методи.** Об'єктами дослідження були нові гетероциклічні похідні, синтезовані на основі N-заміщених малеїнімідів та 2-меркаптобензойної кислоти і гетероциклів: 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазину, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазину, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміну, N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміну, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідину. Абсолютні розчинники одержують у такий спосіб: бензол, піридин переганяють у вакуумі, ацетонітрил переганяють над  $P_2O_5$ . Гексан, етанол, ізопропіловий спирт переганяють простою перегонкою, сушать над сульфатом магнію безводним.

Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2 : 1. ГРХ проводять на газорідинному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором (виробник «Perkin», Germany). ІЧ-спектри записують на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Charles Ceise Hena», Germany). Спектри  $^1H$  ЯМР записують на приладах «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Switzerland), «Varian T-60» (виробник «Varian», USA) з робочою частотою 200–132 МГц в DMSO-d6 з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Сполуки I–IV (похідні N-заміщених малеїнімідів і 2-меркаптобензойної кислоти) отримують наступним чином: 2-(N-ортохлорфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (I). До розчину 0,49 г (0,0024 моль) N-ортохлорфенілмалеїніміду в 10 мл бензолу безводного додають 0,37 г (0,0024 моль) 2-меркаптобензойної кислоти в 10 мл піридину безводного, витримують реакційну суміш при температурі 60–80 °C та перемішуванні протягом 4 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають розчином етилового спирту у воді (1 : 1), безводним бензолом, фільтрують, сушать у вакуумі водострунного насосу. Залишок – осад жовтого забарвлення промивають під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать на повітрі. Сполука I – кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 0,35 г (42 %).  $T_{пл}$  130–133 °C. Знайдено, %: C 56,29; H 3,28; N 4,02.  $C_{17}H_{12}NO_4ClS$ . Обчислено, %: C 56,43; H 3,34; N 3,87. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–850 (C–Cl); 600–900 (C–H,  $C_6H_4$ ); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O).  $^1H$  ЯМР: 2,56–2,80 (д., Suc., 2H (4 position); 3,88–4,10 (т., Suc., 1H (3 position); 7,02–7,68 (д.д., д.д.,  $2C_6H_4$ , 8H); 10,0–13,0 (с., COOH, 1H). Аналогічно синтезують сполуки: 2-(N-орто трифторметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (II), 2-(N-параморфолінофенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (III), 2-(N-параметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (IV) із еквімолярних кількостей відповідних N-заміщених малеїнімідів і 2-меркаптобензойної кислоти. Сполука II – кристалічний порошок жовтого забарвлення. Вихід 0,42 г (45 %).  $T_{пл}$  142–145 °C. Знайдено, %: C 54,88; H 3,08; N 3,82.  $C_{18}H_{12}NO_4F_3S$ . Обчислено, %: C 54,69; H 3,05; N 3,54. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 730–950 (C–F); 600–900 (C–H,  $C_6H_4$ ); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O).  $^1H$  ЯМР: 2,58–2,82 (д., Suc., 2H (4 position); 3,86–4,13 (т., Suc., 1H (3 position); 7,05–7,58 (д.д., д.д.,  $2C_6H_4$ , 8H); 10,0–13,0 (с., COOH, 1H). Сполука III – кристалічний порошок жовтого забарвлення. Вихід 0,50 г (52 %).  $T_{пл}$  125–128 °C. Знай-

дено, %: C 61,10; H 4,69; N 6,82.  $C_{21}H_{20}N_2O_3S$ . Обчислено, %: C 61,15; H 4,88; N 6,79. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 600–900 (C–H,  $C_6H_4$ ); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O).  $^1H$  ЯМР: 2,38–2,77 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,83–4,16 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,21–7,89 (д.д., д.д., 2  $C_6H_4$ , 8H); 8,50–9,12 (м., Morf., 8H); 10,4–12,77 (с., COOH, 1H). Сполука IV – кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення. Вихід 0,30 г (38 %).  $T_{пл}$  135–138 °C. Знайдено, %: C 63,13; H 4,28; N 4,07.  $C_{18}H_{15}NO_4S$ . Обчислено, %: C 63,33; H 4,4; N 4,10. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 600–900 (C–H,  $C_6H_4$ ); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O); 2910–2930 ( $CH_3$ – $C_6H_4$ ).  $^1H$  ЯМР: 2,2–2,4 (т.,  $CH_3$ , 3H); 2,60–2,85 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,90–4,12 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,00–7,65 (д.д., д.д., 2  $C_6H_4$ , 8H); 10,0–13,0 (с., COOH, 1H).

Сполуки V–X (похідні N-заміщених малейнімідів і гетероциклів) отримують наступним чином: N-парахлорфеніл-3-(N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміно)-сукцинімід (V). До розчину 0,5 г (0,0024 моль) N-парахлорфеніл-малейніміду 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 із ізопропілового спирту, охолоджують при кімнатній температурі, промивають залишок під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать на повітрі. Вихід 0,48 г (58 %).  $T_{пл}$  133–136 °C. Знайдено, %: C 62,93; H 5,18; N 12,15.  $C_{18}H_{15}N_3O_2Cl$ . Обчислено, %: C 62,88; H 5,27; N 12,22. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 530–600 (C–Cl); 600–900 (C–H,  $C_6H_4$ ); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O).  $^1H$  ЯМР: 1,23 (т.,  $J_{H,H}^3$  7,2 Гц,  $J_{H,H}^2$  3,6 Гц,  $CH_3$ , 3H); 2,45, 3,26 (с., с.,  $CH_2$ – $CH_2$ , 4H); 2,60–2,85 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,90–4,12 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,00–7,65 (д.д.,  $C_6H_4$ , 4H); 7,5 (с., Py, 4H). Аналогічно синтезують сполуки: N-параметоксибеніл-3-(N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміно)-сукцинімід (VI), N-параметоксибеніл-3-(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-піримідин-2'-іл)тіо]-сукцинімід (VII), N-парахлорфеніл-3-(1'-[3''-хлор-5''-(трифторметил)-піридин-2''-іл]-піперазину)-сукцинімід (VIII), N-парахлорфеніл-3-(1'-[2''-піридин-2''-іл-етил]-піперазину)-сукцинімід (IX), N-параметоксибеніл-3-(1'-[2''-піридин-2''-іл-етил]-піперазину)-сукцинімід (X) із еквімолярних кількостей відповідних N-заміщених малейнімідів і гетероциклів. Сполука VI – кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення. Вихід 0,46 г (52 %).  $T_{пл}$  140–143 °C. Знайдено, %: C 59,87; H 6,38; N 11,59.  $C_{18}H_{23}N_3O_5$ . Обчислено, %: C 59,82; H 6,41; N 11,63. ІЧ-спектр

(KBr),  $cm^{-1}$ : 600–900 (C–H,  $C_6H_4$ ); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O).  $^1H$  ЯМР: 1,35 (т.,  $J_{H,H}^3$  7,2 Гц,  $J_{H,H}^2$  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.,  $C_6H_4$ , 4H); 8,5 (м., Morf., 8H). Сполука VII – кристалічний порошок світло-кремового забарвлення. Вихід 0,7 г (64 %).  $T_{пл}$  180–183 °C. Знайдено, %: C 57,22; H 4,28; N 9,46.  $C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$ . Обчислено, %: C 57,10; H 4,34; N 9,52. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 600–900 (C–H,  $C_6H_4$ ); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O).  $^1H$  ЯМР: 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<sub>3</sub>, 3H); 6,88–8,45 (м.,  $C_6H_4$ , 4H); 8,99–9,75 (м.,  $C_6H_{12}$ , 8H); 10,11 (с., NH, 1H). Сполука VIII – кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення. Вихід 0,79 г (70 %).  $T_{пл}$  164–167 °C. Знайдено, %: C 50,63; H 3,68; N 11,88.  $C_{20}H_{17}N_4O_2Cl_2F_3$ . Обчислено, %: C 50,75; H 3,62; N 11,84. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 530–600 (C–Cl); 600–900 (C–H,  $C_6H_4$ ); 1150, 1210 (C–F); 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O).  $^1H$  ЯМР: 2,35–3,25 (м., Piperaz., 8H); 2,60–3,85 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,9–4,3 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,0–7,65 (д.д.,  $C_6H_4$ , 4H); 7,5–8,6 (д., с., Py, 2H). Сполука IX – кристалічний порошок жовтого забарвлення. Вихід 0,65 г (68 %).  $T_{пл}$  169–171 °C. Знайдено, %: C 63,18; H 5,79; N 14,1.  $C_{21}H_{23}N_4O_2Cl$ . Обчислено, %: C 63,23; H 5,81; N 14,0. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 530–600 (C–Cl); 600–900 (C–H,  $C_6H_4$ ); 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O).  $^1H$  ЯМР: 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.,  $C_6H_4$ , 4H); 7,22; 7,45; 8,53; 8,59 (д., д., д., д., Py, 4H). Сполука X – кристалічний порошок жовтого забарвлення. Вихід 0,38 г (40 %).  $T_{пл}$  165–167 °C. Знайдено, %: C 67,16; H 6,55; N 14,1.  $C_{22}H_{26}N_4O_3$ . Обчислено, %: C 67,26; H 6,64; N 14,2. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 600–900 (C–H,  $C_6H_4$ ); 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O).  $^1H$  ЯМР: 2,15–3,21 (м., Piperaz., 8H); 2,79 (д., Suc., 2H (4 position)); 4,61 (с., –OCH<sub>3</sub>, 3H); 4,73 (т., Suc., 1H (3 position)); 6,54–7,36 (д.д.,  $C_6H_4$ , 4H); 7,23; 7,40; 8,43; 8,61 (д., д., д., д., Py, 4H).

Для визначення середньотоксичної дози ЛД<sub>50</sub> деяких із синтезованих сполук I–X використовують експрес-метод В.Б. Прозоровського [10]. Дослідження проводять на білих нелійних мишах-самцях масою (22,0±2,0) г; шлях введення – підшкірний. Результати дослідів обраховують в альтернативній формі на 14-ту добу після введення. Оскільки структурні аналоги синтезованих сполук в літературі не описані, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил.

**Результати.** За новим, розробленим нами методом синтезу в результаті нуклеофільного

приєднання за подвійним зв'язком N-заміщеного малеїніміду до 2-меркаптобензойної кислоти у системі розчинників (бензол-піридин) при температурі 60–80 °C та перемішуванні реакційної суміші від 3 до 7 год з подальшою обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1 : 1) і безводним бензолом, фільтруванням, сушінням у вакуумі водострумного насоса синтезовано оригінальні похідні N-заміщених малеїнімідів I–IV (схема 4).

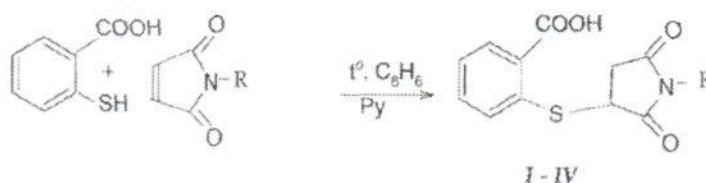
Шляхом взаємодії N-заміщених малеїнімідів з гетероциклами: N-метил-N-[2'-пі-

ридин-2'-іл-етил]-аміном, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміном, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідином, 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазином, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазином у молярному співвідношенні 1 : 1, в бензолі або ацетонітрилі при кімнатній температурі протягом 24 год з наступною кристалізацією із ізопропілового спирту та сушінням продуктів реакції синтезовано сполуки V–X (схеми 5, 6).

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук I–IV –

Схема 4.

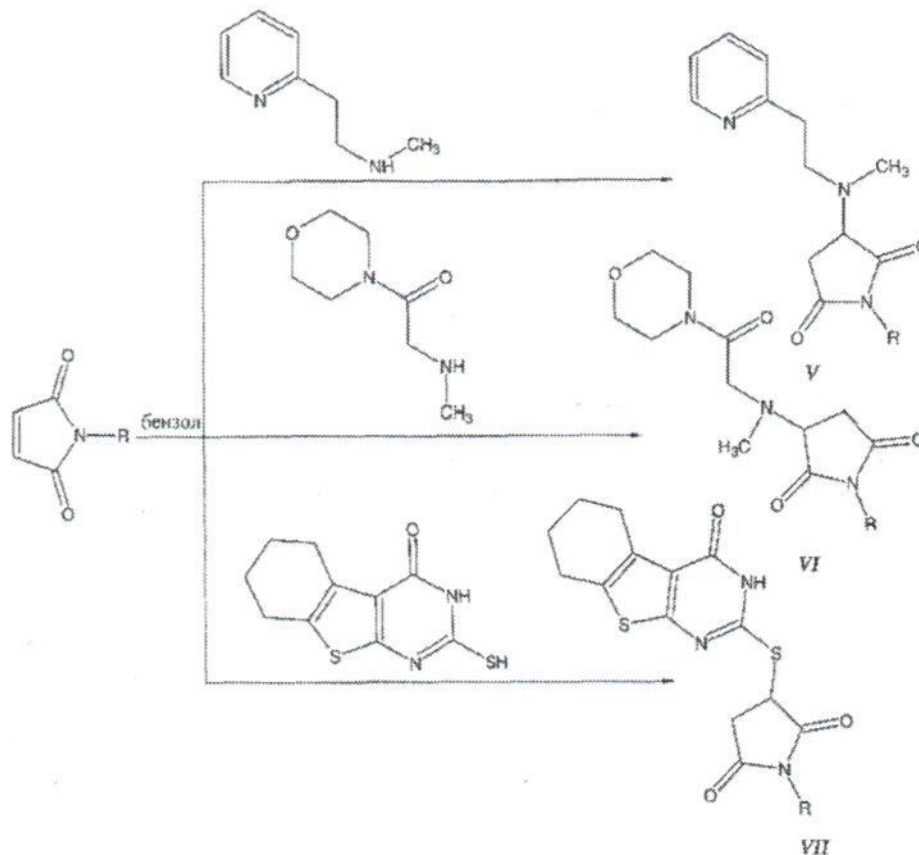
Похідні N-заміщених малеїнімідів і 2-меркаптобензойної кислоти



де R=C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl (орто-) (I); C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub> (орто-) (II); C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Morf (пара-) (III); C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> (пара-) (IV).

Схема 5.

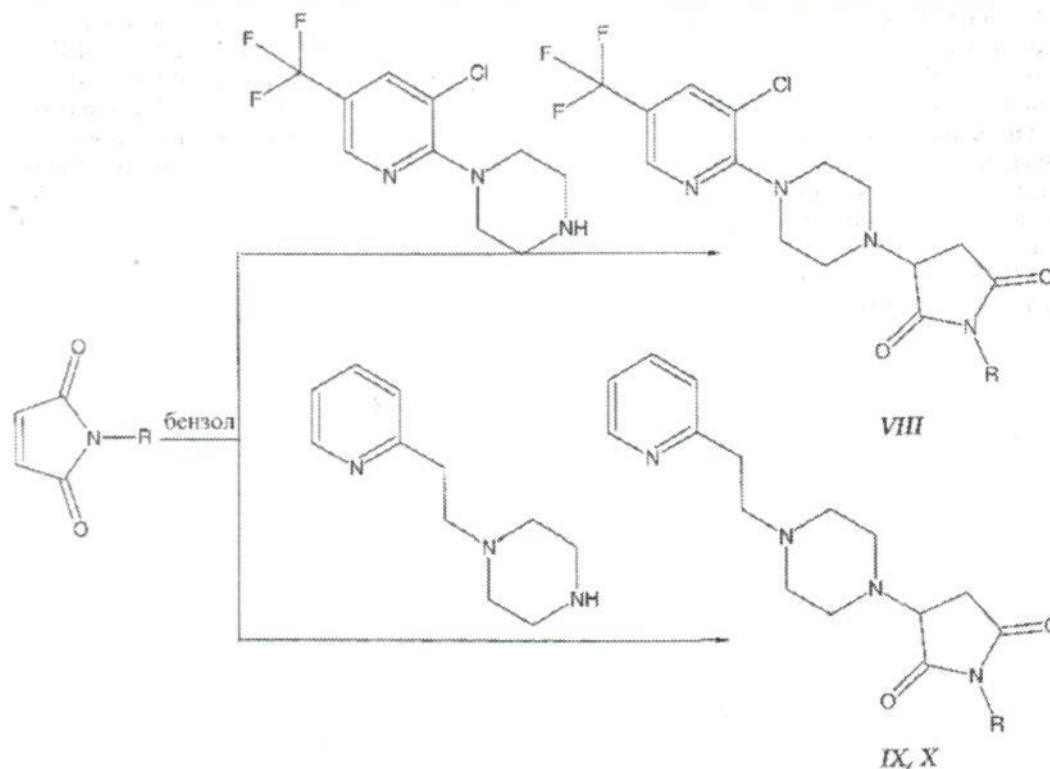
Похідні N-заміщених малеїнімідів і гетероциклів з піридиновим, морфоліновим і бензотієнопіримідиновим фрагментами



де R=C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl (пара-) (V); C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> (пара-) (VI, VII).

Схема 6.

Похідні N-заміщених малеїнімідів та гетероциклів з піридин-піперазиновими фрагментами



де R=C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl (пара-) (VIII, IX); C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> (пара-) (X).

гострої токсичності – показало, що ці сполуки відносяться до малотоксичних:

Сполука	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
I	750
II	560
III	1400
IV	890

У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1–2 год, блювота. Препарат порівняння 5-фторурацил відноситься до малотоксичних сполук: його ЛД<sub>50</sub> складає 375 мг/кг.

**Обговорення результатів.** Позитивними рисами описаного методу синтезу нових похідних N-заміщених малеїнімідів, які синтезовано при взаємодії N-заміщених малеїнімідів, з одного боку, та гетероциклів: N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміну, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміну, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідину, 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазину, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазину, з ароматичною сполукою 2-меркаптобензойна кислота, з іншого боку, є легкість його проведення та простота обробки кінцевих продуктів. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методик синтезу, а саме обробка продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1 : 1), безводним бензолом або ізопро-

піловим спиртом, дозволили збільшити практичний вихід сполук I–X до 70 %.

Встановлено, що сполуки I–IV відносяться до малотоксичних: значення ЛД<sub>50</sub> їх знаходяться в інтервалі 560–1400 мг/кг. Отже, токсичність сполук I–IV нижча за токсичність 5-фторурацилу у 1,49–3,73 раза.

Таким чином, нові синтезовані похідні N-заміщених малеїнімідів I–X з потенційною біологічною активністю можна віднести до малотоксичних сполук з фармакофорними групами, що дозволяє розглядати їх як потенційно фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних лікарських засобів для лікування людини.

#### Висновки

1. За новим, розробленим нами методом синтезу в результаті нуклеофільного приєднання N-заміщених малеїнімідів до 2-меркаптобензойної кислоти, до гетероциклів (N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміну, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміну, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідину, 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазину, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазину) в системі розчинників (бензол-піридин, бензол-ацетонітрил) з подальшою обробкою про-

дуктів реакцій розчином етилового спирту у воді (1:1), безводним бензолом або ізопропанолом синтезовано оригінальні похідні N-заміщених малеїнімідів I–X.

2. Будову синтезованих сполук I–X підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність – методами тонкошарової та газорідної хроматографії.

3. Встановлено, що сполуки I–IV відносяться до малотоксичних: значення ЛД<sub>50</sub> їх зна-

ходяться в інтервалі 560–1400 мг/кг, тобто їх токсичність нижча за токсичність препарату порівняння 5-фторурацилу у 1,49–3,73 раза.

4. Можна прогнозувати, що синтезовані сполуки I–X, які містять в молекулах складні полігетероциклічні спряжені системи, а саме фармакофори: піридин-піперазинові, бензотієнотіопіримідинові, морфолінові або ароматичні фрагменти, є перспективними для подальшого вивчення як сполуки з потенційною фізіологічною активністю.

### Література

1. Magid Abou-Gharbia, Usha R. Patel, Michael B. Webb et al. Polycyclic aryl- and heteroaryl piperazine imides as 5-HT<sub>1A</sub> receptor ligands and potential anxiolytic agents: synthesis and structure-activity relationship studies. *J. Med. Chem.* 1988; 31, 7: 1382–85.
2. Richards M.N. Relative potencies of agonists and differential sensitivity to N-ethylmaleimide on muscarinic autoreceptors and postsynaptic receptors in rat hippocampus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 255 (1): 83–89.
3. Amagat P. Thermal cycloaddition of maleimides to bicyclic reagents. *Traite de Chemie Organique* 1941; 13: 502–521.
4. Fehling N. Reactions of o-aminothiophenol with  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated dicarbonyl systems. *Ann.* 1844; 49: 198.
5. Bryce-Smith D., Gilbert A., McColl I.S. et al. 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>2,6</sup>]octan-2-one derivatives from phenols. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1987: 1147–51.
6. Cooney D.A., Milman H.A., Cable R.G. et al. Maleimide-biochemical, pharmacological and toxicologic studies. Interaction with L-asparagine metabolism. *Biochem. Pharmacol.* 1978; 27 (2): 151–166.
7. Hargreaves M.K., Pritchard J.G., Dave H.R. Cyclic carboxylic monoimides. *Chem. Reviews.* 1970; 70, 4: 439–468.
8. Пат. 18825 України. Сполуки N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)сукцинімід та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями. Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська. Заявл. 09.06.06; Опубл. 15.11.06. Бюл. № 11. 8 с.
9. Пат. 18096 України. МПК C07D239/553, A61K33/16. C07C 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. Заявл. 24.05.06; Опубл. 16.10.06. Бюл. № 10. 8 с.
10. Прозоровский В.В., Прозоровский В.Л., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки. *Фармакол. и токсикол.* 1978; 41, 4: 407–509.

### ПОИСК ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ю.И. Губский, Е.В. Вельчинская, А.Б. Драпайло, А.С. Кобко, Н.Е. Чумак, В.В. Вильчинская

Описан новый метод синтеза оригинальных производных N-замещенных малеинимидов при участии 2-меркаптобензойной кислоты и гетероциклов (N-метил-N-[2'-пиридин-2'-ил-этил]-амина, N-метил-N-[2'-морфолин-4'-ил-оксоэтил]-амина, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагидро-[1'']-бензотиено-[2'',3''-d]-2'-ил)тио]-пиримидина, 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-пиридин-2'-ил]-пиперазина, 1-[2'-пиридин-2'-ил-этил]-пиперазина) в системе растворителей (бензол–пиридин, бензол–ацетонитрил) с дальнейшей обработкой продуктов реакций раствором этилового спирта в воде, безводным бензолом или изопропанолом. Строение и состав синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии, а индивидуальность – методами тонкослойной и газожидкостной хроматографии. Установлено, что некоторые из синтезированных соединений (производные N-замещенных малеинимидов и 2-меркаптобензойной кислоты) относятся к малотоксичным: значения их ЛД<sub>50</sub> находятся в интервале 560–1400 мг/кг, то есть их токсичность ниже токсичности препарата сравнения 5-фторурацила в 1,49–3,73 раза. Новые производные N-замещенных малеинимидов с потенциальной физиологической активностью содержат в молекулах фармакофорные группировки, и поэтому могут быть перспективными в разработке потенциальных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** малеинимид, меркаптобензойная кислота, токсичность, фармакофор.

### FINDING OF PHYSIOLOGICAL ACTIVE HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS POTENTIAL COMPONENTS OF NEW MEDICAL PREPARATIONS

Yu.I. Gubskiy, O.V. Welchinska, A.B. Drapailo, O.S. Kobko, N.Ye. Chumak, V.V. Vilchinska

A new method of synthesis for the preparation of original derivatives of N-substituted maleinimides with participation of 2-mercaptobenzoic acid and heterocycles (N-methyl-N-[2'-pyridino-2'-il-ethyl]-amine,



N-methyl-N-[2'-morpholino-4'-il-oxoethyl]-amine, [(4'-oxo-3',4',5',6',7',8'-hexahydro-[1'']-benzothieno-[2'',3''-d]-2'-il)thio]-pyrimidine, 1-[3'-chloro-5'-(threefluoromethyl)-pyridino-2'-il]-piperazine, 1-[2'-pyridino-2'-il-ethyl]-piperazine) at the solvents system (benzene-pyridine, benzene-acetonitrile), with next treating of reactions products by ethanol in water solution, dry benzene or izopropanole was described. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by data of elemental analysis, IR-, <sup>1</sup>H NMR-spectra. The purity has been tested by method of thin-layer and gas-liquid chromatography. It was discovered that some of derivatives of N-substituted maleinimides, which synthesized (derivatives of N-substituted maleinimides and 2-mercaptobenzoic acid) applies to a little toxic preparations: its LD<sub>50</sub> are at the interval from 560 to 1400 mg/kg, it is a lower of toxicity of preparation standard 5-fluorouracile in 1,49-3,73 times. New derivatives of N-substituted maleinimides with potential physiological activity, which contains at molecules pharmacophore groups can be perspective in elaboration of potential medical drugs.

**Key words:** *maleinimide, mercaptobenzoic acid, toxicity, pharmacophore.*

*Поступила 31.08.09*