

ISSN 1681-2557

**МЕДИЧНА**

**ХІМІЯ**

**Medical Chemistry**



**1** TOM 11  
**2009**



## Зміст

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Гончарук О.І. (Харків) ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ ТА ЛІКУВАЛЬНОГО ЕФЕКТУ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ КЛІТИН ХОРІОНА 5
- Гришук В.І., Чернищенко Т.М., Горницька О.В. (Київ) РОЛЬ ПРОТЕЇНУ С У СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЙОГО АКТИВНОСТІ ЗА РІЗНИХ ПАТОЛОГІЙ 11
- Губський Ю.І., Вельчинська О.В., Скибюк Г.В., Кобко О.С. (Київ) СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ N-ЗАМІЩЕНИХ СУКЦИНІМІДІВ З ПОТЕНЦІЙНОЮ БІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ 18
- Герашченко І.І., Гунько В.М., Ніцак О.В. (Київ) ПОРІВНЯННЯ МЕМБРАНОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СИЛІКСУ Й ЕНТЕРОСГЕЛЮ 25
- Посохова К.А., Яремчук О.З. (Тернопіль) СТАН ПЕЧІНКИ І НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ ТА ЗАСТОСУВАННІ ПРЕПАРАТУ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ 30
- Георгіянц В.А., Банна Н.І., Савченко В.М., Банний І.П. (Харків) СИНТЕЗ, ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ  $\gamma$ -(4-N-R-СУЛЬФАМІДОБЕНЗОЛОКСАМІДО)-БУТАНОВИХ КИСЛОТ 34
- Кислова О.В., Іванова І.В., Соловійов А.І. (Київ) ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПРЕПАРАТОМ "ЛІПО-ФЛАВОН" СУДИННОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ЩО ВИКЛИКАНА ВПЛИВОМ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ 40
- Данченко О.П. (Вінниця) МЕХАНІЗМИ РЕНОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ СИМВАСТАТИНУ ПРИ ЙОГО ПОЄДНАННІ З ТРИМЕТАЗИДИНОМ, ТІОТРИАЗОЛІНОМ, ТАУРИНОМ ТА УБІХІНОНОМ У ЩУРІВ З ГІПЕРХОЛЕСТЕРІНЕМІЄЮ 45
- Дарвіш Алі Хусейн, Семенів Д.В., Куценко Т.О. (Харків, Івано-Франківськ) ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНИХ КОРЕКТОРІВ УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ 50
- Бездітко К.П. (Харків) ВПЛИВ НОВОЇ МАЗІ "ЕСТАН", СТВОРЕНОЇ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ КОМПОНЕНТІВ, НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ФОРМАЛІНОВОГО ПРОКТИТУ В ЩУРІВ 54
- Старикович Л.С., Дудок К.П., Сибірна Н.О., Речицький О.Н., Єресько В.А., Влох І.Й., Гринчишин Н.М. (Львів, Херсон) ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СПІРОКАРБОНУ НА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ Й БІОХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ У НОРМІ ТА ЗА АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ 58
- Чорна В.І. (Дніпропетровськ) ВПЛИВ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ І НІТРИТНОЇ МЕТГЕМОГЛОБІНЕМІЇ НА ВМІСТ МЕТГЕМОГЛОБІНУ В КРОВІ СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ І ЇХ НАЩАДКІВ У ДИНАМІЦІ РАНЬОГО ПОСТНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ 63
- Поляк О.Б. (Тернопіль) СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТА ЕКСТРАКЦІЯ ДЕЗЛОРАТАДИНУ ОРГАНІЧНИМИ РОЗЧИННИКАМИ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ЗАЛЕЖНО ВІД PH СЕРЕДОВИЩА 67
- Кучмеровська Т.М., Шиманський І.О., Донченко Г.В., Великий М.М., Гуріна Н.М., Клименко А.П. (Київ) ІНДУКОВАНИ ДІАБЕТОМ ПОРУШЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ ТА ФУНКЦІЙ МІТОХОНДРІЙ У МОЗКУ ЩУРІВ 71
- Коваль В.М., Вронська Л.В. (Тернопіль) ІДЕНТИФІКАЦІЯ І КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЦИНК АСПАРАГІНАТУ В БАГАТОКОМПОНЕНТНОМУ ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ 75

## Contents

### ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Honcharuk O.I. (Kharkiv) RESEARCH OF BIOLOGICAL SAFETY AND MEDICAL EFFECT OF CRYOPRESERVED CELLS OF CHORION 5
- Hryshchuk V.I., Chernyshenko T.M., Hornytska O.V. (Kyiv) THE ROLE OF PROTEIN C IN HAEMOSTASIS SYSTEM AND DETERMINATION OF ITS ACTIVITY AT DIFFERENT PATHOLOGIES 11
- Hubsky Yu.I., Velchynska O.V., Skybyuk H.V., Kobko O.S. (Kyiv) SYNTHESIS AND RESEARCH OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF NEW N-SUBSTITUTED SUCCINIMIDES WITH POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY 18
- Herashchenko I.I., Hunko V.M., Nitsak O.V. (Kyiv) COMPARISON OF MEMBRANOTROPIC PROPERTIES OF SILICS AND ENTEROSGEL 25
- Posokhova K.A., Yaremchuk O.Z. (Ternopil) STATE OF LIVER AND KIDNEYS AT ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS AND USAGE OF SUPEROXIDE DISMUTASE PREPARATION 30
- Georgiyants V.A., Banna N.I., Savchenko V.M., Banny I.P. (Kharkiv) SYNTHESIS, FARMALOGICAL PROPERTIES AND ACUTE TOXICITY OF THE  $\gamma$ -(4-N-R-SULFAMIDOPHENYLOXAMIDO)-BUTANOIC ACIDS 34
- Kyslova O.V., Ivanova I.V., Soloviev A.I. (Kyiv) PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF VASCULAR DYSFUNCTION FOLLOWING RADIATION BY "LIPOFLAVONE" 40
- Danchenko O.P. (Vinnytsia) MECHANISMS OF RENOPROTECTIVE SIMVASTATIN ACTIVITY TO CONCOMINANT USE OF TRIMETAZIDINE, THIOTRIAZOLINE, TAURINE, UBIQUINONE IN RATS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA 45
- Darvish Ali Khuseyn, Semeniv D.V., Kutsenko T.O. (Kharkiv, Ivano-Frankivsk) CHOICE OF PERSPECTIVE CORRECTORS OF GLUCOCORTICIDS ULCEROGENIC EFFECT 50
- Bezditzko K.P. (Kharkiv) INFLUENCE OF NEW OINTMENT "ESTAN", BASED OF HERBAL COMPONENTS, ON BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE EXPERIMENTAL FORMALIN PROCTITIS IN RATS 54
- Starykovych L.S., Dudok K.P., Sybirna N.O., Rechytsky O.N., Yeresko V.A., Vlokh I.Y., Grynchyshyn N.M. (Lviv, Kherson) INFLUENCE OF SPIROCARBON ON PHYSICAL, CHEMICAL AND BIOCHEMICAL PROPERTIES OF RAT ERYTHROCYTES UNDER NORMAL CONDITIONS AND DURING ALCOHOLIC INTOXICATION 58
- Chorna V.I. (Dnipropetrovsk) INFLUENCE OF IONIZING RADIATION AND NITRITE METHAEMOGLOBINEMY ON METHAEMOGLOBIN CONTENT IN BLOOD OF ADULT RATS AND THEIR POSTERITY IN DYNAMICS OF EARLY POSTNATAL DEVELOPMENT 63
- Polyak O.B. (Ternopil) UV-SPECTROPHOTOMETRICAL DETECTION AND EXTRACTION OF DESLORATADINE BY ORGANIC SOLVENTS FROM AQUEOUS SOLUTIONS IN DEPENDENCE ON PH OF MEDIUM 67
- Kuchmerovska T.M., Shymansky I.O., Donchenko H.V., Velyky M.M., Hurina N.M., Klymenko A.P. (Kyiv) DIABETES-ASSOCIATED IMPAIRMENT OF ENERGY METABOLISM AND MITOCHONDRIAL FUNCTION IN RAT BRAIN 71
- Koval V.M., Vronska L.V. (Ternopil) IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF ZINC ASPARTATE IN MULTICOMPONENT DRUG 75



## СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ N-ЗАМІЩЕНИХ СУКЦИНІМІДІВ З ПОТЕНЦІЙНОЮ БІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, Г.В. Скибюк, О.С. Кобко<sup>1</sup>  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ  
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ<sup>1</sup>, КИЇВ

Здійснено синтез похідних N-заміщених полігетероциклічних сукцинімідів з піридинпіперазиновими, бензотієнотіопіримідиновими та морфоліновими фрагментами у складі молекул, вивчено їх фізико-хімічні властивості. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ЯМР<sup>1</sup>H-спектрів. Чистоту контролювали методами тонкошарової та газорідинної хроматографії. Синтезовані фармакофорвмісні сукциніміди є перспективними для подальшого вивчення як сполуки потенційно біологічно активні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: малеїнімід, сукцинімід, синтез, протисудомна активність.

ВСТУП. Спрямованість і залежність фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду доведені та описані в численних наукових роботах [8, 9]. Похідні малеїніміду – це сполуки з анксиолітичним типом дії, психотропні агенти, протисудомні лікарські засоби, які застосовують для лікування малих нападів епілепсії, атипичних загальних нападів при вторинній епілепсії, тяжких комплексних нападів. Сполуки з ряду заміщених малеїнімідів, порівняно з похідними барбітурової кислоти, гідатоїну та оксазолідин-2,4-діону, меншою мірою проявляють побічну та токсичну дію, а також їх можна отримувати за допомогою відносно простих методів синтезу.

Зацікавленість цим класом сполук як потенційним джерелом протиепілептичних препаратів виникла після експериментальних досліджень, що проводилися науковцями з 1936 р. [8]. Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазинімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазинів з поліциклічними алкілімідами (схема 1) [3].

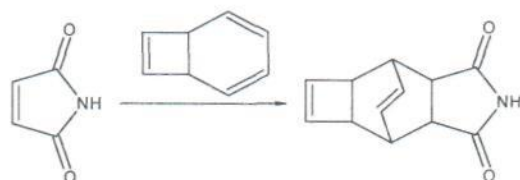


Схема 1

© Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, Г.В. Скибюк, О.С. Кобко, 2009.

Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Наpovia 450-W синтезовано тетрагідротієноциклобутанпіроледіон-2, 2-діоксид (схема 2) [8].

Синтезована сполука вступає в реакції заміщення по атому водню при гетероатомі азоту (схема 3).

Порівняно з аліфатичними та ароматичними амінами N-вмісні гетероциклічні сполуки менш нуклеофільні, але їх нуклеофільність достатня для здійснення реакції Міхаєля [7]. При взаємодії малеїнімідів із заміщеним бензолом за присутності сірчаної кислоти або сірчаної та фосфорної кислот можливе отримання N-арилмалеїнімідів зі збереженням або розкриттям циклу малеїніміду (схема 4) [5].

Раніше нами були отримані нові гетероциклічні похідні малеїнімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку молекули малеїнімідів [1, 2].

Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання молекул складних азотовмісних циклічних систем (піридинпіперазинів, бензотієнотіопіримідинів, морфолінамінів, піридинамінів) до N-заміщеного малеїніміду можливе утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною, а також антимікробною діями [4, 6, 8].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Сполуки (I-VI) синтезовано на кафедрі біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного ме-



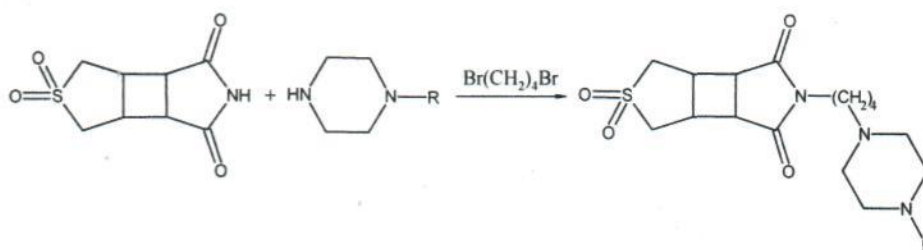


Схема 2

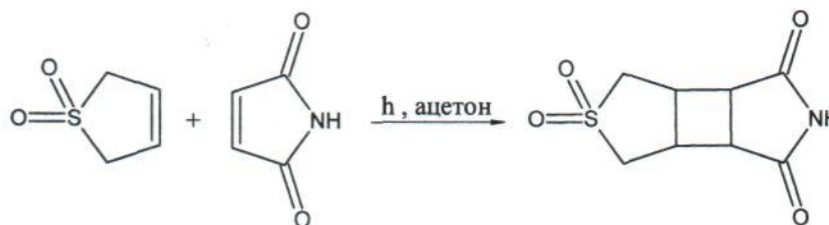


Схема 3

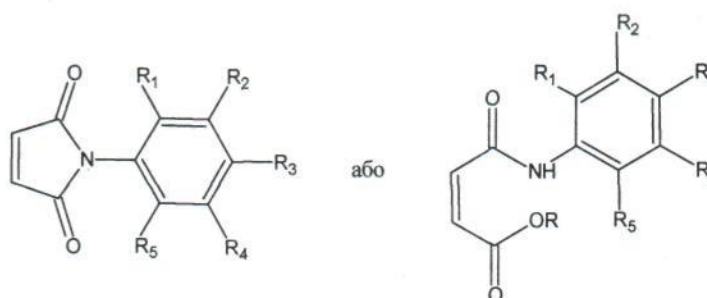


Схема 4

$R_1-R_5 = H, Hal, NO_2, OH, COOH, Ph, SO_3H$

дичного університету ім. О.О. Богомольця та в Інституті органічної хімії НАН 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 з участю атомів водню: аміногруп морфолін-амінів та піридинамінів, тіогрупи молекули бензотієнотіопіримідину, 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 сушінням отриманих продуктів реакції. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу (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. ГРХ визначали на газорідному 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). ЯМР<sup>1</sup>H-спектри синтезованих сполук (I-VI) записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у вигляді розчинів ДМСО- $D_6$  та  $CDCl_3$  (внутрішні стандарти ТМС та ГМДС).

Хроматограми, УФ-, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектри кінцевих продуктів ідентифікували порівняно з хроматограмами, УФ-, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектрами вихідних сполук.

Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованих сполук відповідають обчисленим 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 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 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 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 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 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 з ізопропілового спирту, промивають під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать у пістолеті Фішера. Вихід – 0,38 г (40 %).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Шляхом взаємодії N-заміщених малеїнімідів 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'']-бензотієно-[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 з ізопропілового спирту та сушінням продуктів реакції синтезовано сполуки (I-III) (схема 5).

Позитивними рисами описаного методу синтезу є легкість його проведення і простота обробки кінцевих продуктів.

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 малеїнімідів у наведених реакціях та синтезувати сполуки (IV-VI) (схема 6).

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  $\lambda_{\max}$  при 250 нм, тоді як УФ-спектр стандартної речовини (сукциніміду) – наявністю інтенсивної смуги при 207 нм і малоінтенсивної смуги при 243 нм (за рахунок спряження груп C=O, p-електронів гетероатома азоту), УФ-спектр сполуки (IV) – максимумами поглинання при 243 і 275 нм. Наявність в молекулі двох ароматичних систем, кільця піперазину і сукциніміду призводить до





неможливо, оскільки дані ділянки спектра близькі до коливань зв'язку C=C, >N-H групи. Деформаційні коливання вторинної аміногрупи молекули сукциніміду дають нехарактеристичні смуги середньої інтенсивності в ділянці 1500-1600  $\text{cm}^{-1}$ , а в ІЧ-спектрах сполук (I-VI) смуги  $\delta_{\text{N-R}}$  спостерігаються в ділянці 1470-1495  $\text{cm}^{-1}$ . Валентні коливання карбонільних груп (C=O) сполук (I-VI) проявляються високоінтенсивним максимумом в ділянці 1680-1750  $\text{cm}^{-1}$  (дві смуги) і є найбільш характеристичними, тому що інші смуги в даній ділянці практично відсутні. Крім того, в ІЧ-спектрах сполук (I, IV, V) в низькочастотній ділянці спектра можна легко визначити в результаті високої інтенсивності смуги зв'язків C-Cl (530-600  $\text{cm}^{-1}$ ) та C-F (1150, 1210  $\text{cm}^{-1}$ ) для сполуки (IV), хоча цінність даної ідентифікації обмежена, оскільки про присутність галогенів у молекулі відомо з даних елементного аналізу і якісних реакцій на галоген.

ЯМР<sup>1</sup>H-спектри сполук (I-VI) мають сигнали у вигляді дублету 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.

ЯМР<sup>1</sup>H-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, ЯМР<sup>1</sup>H-спектр сполуки (II) – характерний сигнал у вигляді мультиплету при 8,5 м.д., що відповідає протонам морфолінового кільця.

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

Таблиця 1 – Спектральні характеристики синтезованих сполук (I-VI)

№ сполуки	УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}$ , нм	ІЧ-спектр (KBr), $\text{cm}^{-1}$ , $\gamma$	ЯМР <sup>1</sup> H-спектр (DMCO-D <sub>6</sub> , CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ , 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 <sup>3</sup> <sub>H,H</sub> 7,2 Гц, J <sup>2</sup> <sub>H,H</sub> 3,6 Гц, CH <sub>3</sub> , 3H); 2,45; 3,26 (с.,с., CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> , 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 <sup>3</sup> <sub>H,H</sub> 7,2 Гц, J <sup>2</sup> <sub>H,H</sub> 3,6 Гц, CH <sub>3</sub> , 3H); 3,46 (с.,с., CH <sub>2</sub> , 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 <sub>3</sub> , 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 <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> , 4H), 6,54-7,35 (д.д., Ph, 4H); 7,22; 7,45; 8,53; 8,59 (д., 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 <sub>3</sub> , 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)

**ВИСНОВКИ.** 1. Розроблено ефективний метод синтезу нових N-заміщених гетероциклічних сукцинімідів шляхом взаємодії N-заміщених 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'-гексгідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідином у молярному співвідношенні 1:1, в бензолі або ацетонітрилі за кімнатної температури при витримванні реакційної суміші протягом



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	Практичний вихід, %
I	62,93; 5,18; 12,15	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl	62,88; 5,27; 12,22	133-136	58
II	59,87; 6,38; 11,59	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	59,82; 6,41; 11,63	140-143	52
III	57,22; 4,28; 9,46	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	57,1; 4,34; 9,52	180-183	64
IV	50,63; 3,68; 11,88	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	50,75; 3,62; 11,84	164-167	70
V	63,18; 5,79; 14,1	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl	63,23; 5,81; 14,0	169-171	68
VI	67,16; 6,55; 14,1	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	67,26; 6,64; 14,2	165-167	40

24 год з наступною кристалізацією та сушінням отриманих продуктів реакції.

2. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу (кристалізація з ізопропілового спирту та промивання залишку – осаду під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном) дозволили отримати 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-, ЯМРН-спектроскопії, а індивідуальність – методами тонкошарової та газорідної хроматографії.

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

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. 18096 Україна. 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 / Губський Ю.І., Вельчинська О.В. (Україна); Заявл. 24.05.06; Опубл. 16.10.06, Бюл. № 10. – 8 с.

2. Пат. 18825 Україна. МПК C07D239/553, A61K33/16.C07C 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 / Губський Ю.І., Вельчинська О.В. (Україна); Заявл. 09.06.06; Опубл. 15.11.06, Бюл. № 11. – 8 с.

3. Amagat P. Thermal cycloaddition of maleimides to bicyclic reagents // *Traite de Chemie Organique*. – 1941. – 13. – P. 502-521.

4. Balasubramaniyan V., Balasubramaniyan P., Shaikh A.S. Reactions of o-aminothiophenol with  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated dicarbonyl systems, facile synthesis of benzothiazines and benzothiazepines // *Tetrahedron*. – 1986. – 42 (10). – P. 2731-2738.

5. Bryce-Smith Derek, Gilbert Andrew, McColl Ian 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>2,8</sup>]octan-2-one derivatives from phenols // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. – 1987. – P. 1147-1151.

6. Cooney David A., Milman Harry A., Cable Pritchard G. Maleimide - biochemical, pharmacological and toxicologic studies. Interaction with L-asparagine metabolism // *Biochem. Pharmacol.* – 1978. – 27 (2). – P. 151-166.

7. Hargreaves M.K., Pritchard J.G., Dave H.R. Cyclic carboxylic monoimides // *Chem. Reviews*. – 1970. – 70, № 4. – P. 439-468.

8. Magid Abou-Gharbia, Usha R. Patel et al. Polycyclic aryl- and heteroaryl piperazinyl 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. – P. 1382-1385.

9. 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 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1990. – 255 (1). – P. 83-89.