

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

Індекс 74192  
ISSN 1029-4244



**ACTA**

2009, Vol. 15, № 1

**MEDICA**

**LEOPOLIENSIA**

**В.А. Монастирський**  
ТРОМБІН-ПЛАЗМІНОВА СИСТЕМА ТА ЇЇ РОЛЬ  
У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ

**О.О. Зубач, І.М. Тумак, Л.Ю. Шевченко**  
ПРОГНОЗ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЛЕПТОСПИРОЗУ -  
БАГАТОФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ

**М.Р. Лозинська, Ю.С. Лозинський**  
СПАДКОВІ ФОРМИ ЗАХВОРЮВАНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ.  
НОВІ ПІДХОДИ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ

**Т.В. Штанько, Л.В. Авдеева, А.І. Осадча**  
ВПЛИВ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ФАКТОРІВ НА РІСТ  
ПРОБІОТИЧНИХ ШТАМІВ БАЦІЛ ТА ЛАКТОБАКТЕРІЙ

**Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна,  
Е.О. Коваленко**  
НОВІ N-ЗАМІЩЕНІ СУКЦИНІМІДИ З ПОТЕНЦІЙНОЮ БІОЛОГІЧНОЮ  
АКТИВНІСТЮ. СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ

**Р.З. Огоновський**  
ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ  
2% ГЕЛЕВОЇ ФОРМИ ПОХІДНИХ  $\gamma$ -КРОНОЛАКТОНУ  
ТА Zn-CARNOЗИНУ

### Огляди літератури

**Б.Д. Луцик, О.О. Ястремська**  
УПРАВЛІННЯ В ЛАБОРАТОРНИЙ СЛУЖБИ (МЕНЕДЖМЕНТ)

### Програма навчальної дисципліни

**З.С. Гладун**  
ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ "МЕДИЧНЕ ПРАВО"

### Рецензії

**М.Г. Мінаєв**  
РЕЦЕНЗІЯ НА ПРОГРАМУ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ "МЕДИЧНЕ  
ПРАВО" КАНДИДАТА ЮРИДИЧНИХ НАУК, ДОЦЕНТА, ЗАВІДУВАЧА  
КАФЕДРИ КОНСТИТУЦІЙНОГО, АДМІНІСТРАТИВНОГО І  
МІЖНАРОДНОГО ПРАВА ТЕРНОПІЛЬСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО  
ЕКОНОМІЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ З.С. ГЛАДУНА

### Ювілей

**А.В. Магльований, В.С. Гриновець**  
ПРОФЕСОРОВІ СТЕПАНУ ЙОСИФОВИЧУ КУХТІ - 70 РОКІВ

77 **V.A. Monastyrsky**  
THE THROMBIN-PLASMIN SYSTEM AND ITS ROLE IN MAINTAINING  
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEMOSTASIS

85 **O.O. Zubach, I.M. Tumak, L.Y. Shevchenko**  
PREDICTING LEPTOSPIROSIS SEVERITY -  
A MULTIFACTORIAL ANALYSIS

90 **M.R. Lozynska, Yu.S. Lozynsky**  
HEREDITARY LARGE BOWEL DISEASES:  
A NEW APPROACH TO THEIR CLASSIFICATION

94 **T.V. Shtanko, L.V. Avdeeva, A.I. Osadchaya**  
EFFECTS OF PHYSICAL AND CHEMICAL FACTORS ON THE GROWTH  
OF PROBIOTIC BACILLUS AND LACTOBACILLUS STRAINS

99 **Y.I. Gubskiy, E.V. Welchinska, N.I. Sharikina,  
E.A. Kovalenko**  
NEW N-SUBSTITUTED SUCCINIMIDES THAT HAVE POTENTIAL  
BIOLOGICAL ACTIVITY: THEIR SYNTHESIS AND PROPERTIES

107 **R.Z. Ogonovsky**  
A 2% GEL MIXTURE OF  $\gamma$ -CROTONOLAKTON  
AND Zn-CARNOZINE DERIVATIVES  
IS NON-TOXIC

### Reviews of literature

111 **B.D. Lusyik, O.O. Yastremska**  
CLINICAL DIAGNOSTIC LABORATORY MANAGEMENT

### Curriculum

116 **Z.S. Hladun**  
THE MEDICOLEGAL CURRICULUM

### Reviews of textbook

119 **M.H. Minayev**  
REVIEW OF THE MEDICOLEGAL CURRICULUM ESTABLISHED  
BY Z.S. HLADUN, LL.D., ASSOCIATE PROFESSOR AND CHAIR  
OF THE DEPARTMENT OF CONSTITUTIONAL, ADMINISTRATIVE,  
AND INTERNATIONAL LAW OF THE TERNOPIL NATIONAL  
ECONOMIC UNIVERSITY

### Anniversary

120 **A.V. Mahliovanyj, V.S. Hrynovets**  
PROFESSOR STEPAN KUKHTA - 70TH BIRTHDAY ANNIVERSARY

## НОВІ N-ЗАМІЩЕНІ СУКЦИНІМІДИ З ПОТЕНЦІЙНОЮ БІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ. СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ

Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна<sup>1</sup>, Е.О. Коваленко<sup>2</sup>

Національний Медичний Університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>1</sup> Інститут фармакології та токсикології АМН України, м. Київ

<sup>2</sup> Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, м. Київ

### Реферат

Здійснено синтез похідних N-заміщених полігетероциклічних сукцинімідів з піридин-піперазиновими, бензотієнотіопіримідиновим, урациловим та морфоліновим фрагментами у складі молекул, вивчено їх фізико-хімічні та біологічні властивості. Наведені реакції є типовим прикладом нуклеофільного присднання гетероциклічних сполук по подвійному зв'язку молекули N-заміщеного малейніміду. Реакції проведено в бензолі, ацетонітрилі, системі розчинників: ізопропанол-вода при нагріванні або кімнатній температурі протягом від 4 до 24 годин з наступною кристалізацією та сушкою отриманих продуктів. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР<sup>1</sup>H-спектрів. Чистоту контролювали методами тонкошарової та газорідної хроматографії. Хроматограми, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектри кінцевих продуктів ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектрами вихідних сполук. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методик синтезу дозволили отримати синтезовані сполуки високої чистоти та збільшити їх практичний вихід до 44-70%. Досліджено токсичність та протисудомна активність деяких із синтезованих сполук. Виявлено, що нові сукциніміди потенціюють судомні ефекти у піддослідних тварин. Синтезовані фармакоформісні сукциніміди, які містять в молекулах складні полігетероциклічні системи: піридин-піперазинові, бензотієнотіопіримідинові, урацильні та морфолінові фрагменти, є перспективними для подальшого вивчення як сполуки з потенційною біологічною активністю.

**Ключові слова:** малейнімід, сукцинімід, урацил, синтез, протисудомна активність

### Abstract

NEW N-SUBSTITUTED SUCCINIMIDES THAT HAVE POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY: THEIR SYNTHESIS AND PROPERTIES

Y.I. GUBSKIY, E.V. WELCHINSKA, N.I. SHARIKINA<sup>1</sup>, E.A. KOVALENKO<sup>2</sup>

National Medical University of A.A. Bogomolets, Kyiv

<sup>1</sup> Institute of Pharmacology and Toxicology of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

In this paper, we report the synthesis, characterization, physical-chemical and biological properties, and toxicity of

the derivatives of N-substituted polyheterocyclic succinimides with pyridino-piperazinic, benzothienothiopyrimidinic, uracilic, and morpholinic fragments. The reactions described are typical of nucleophilic addition of heterocyclic compounds to the double bond of the N-substituted maleinimide molecule. This reaction helps identify a new strategy for synthesizing selective polyfunctional molecules with a chemical structure that allows introduction of new pharmacophores. Reactions were carried out with benzene, acetonitrile, and isopropyl alcohol-water solvents with heating or at room temperature from 4 to 24 hours, followed by crystallization and drying of the products obtained. The majority of the organic solvents (benzene, acetonitrile) used in the present studies were distilled before use. Acetonitrile was dried during distillation over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Benzene was dried over anhydrous magnesium sulphate or metallic sodium. The structure of the synthesized compounds was confirmed based on data obtained from elemental analysis, IR-, and NMR<sup>1</sup>H-spectra. Purity was tested by thin-layer and gas-liquid chromatography. IR spectra were recorded in a UR-20 spectrometer ("Charles Ceise Hena", Germany). The NMR<sup>1</sup>H-spectra were recorded in DMCO-d<sub>6</sub> and CDCl<sub>3</sub> with TMS or GMDS as an internal standard on a 200-132-MHz Bruker WP-200 ("Bruker", Switzerland) or a Varian T-60 spectrometer ("Varian", USA). Chromatograms, IR-, and NMR<sup>1</sup>H-spectra of finished products were identified by comparison with chromatograms, IR-, and NMR<sup>1</sup>H-spectra of the initial products. Verification of the conditions of the reactions and corrections with changes in the method of synthesis permit the preparation of synthesized compounds with high purity and an increase in their yield to 44-70%. Critical toxicities and anticonvulsant activity of some of the new compounds that were synthesized (derivatives of N-substituted succinimides with uracilic fragments) were studied in a mouse experimental model. All male in-bred mice were provided with standard food rations under the same conditions. Each group had 6 mice. The mice's minimum weight was 20±2 g, and their age was 2-3 months. The express-method for defining LD<sub>50</sub> for derivatives of N-substituted succinimides with uracilic fragments developed by Prozorovskiy et al. was used. LD<sub>50</sub> was the main outcome measure. Some of these substances were found to be toxic. The LD<sub>50</sub> of N-parabromophenyl-3-(uridine-5'-amino)-succinimide was 708 (620-800) mg/kg, and the LD<sub>50</sub> of N-phenyl-3-(uridine-2'-thio-4'-hydroxy-6'-amino)-succinimide was 2000 mg/kg. These compounds were dissolved in physiological solution and injected; then, 30 minutes later, corazol was injected. The main outcome measure was % decrease of the convulsant effects after injection of corazol.

The new succinimides increased the convulsant effects of corazol in the experimental animals. The succinimides with pharmacophores at pyridino-piperazinic, benzothienopyrimidinic, uracilic, and morpholinic fragments that were synthesized warrant investigation as potentially biologically active substances.

**Keywords:** maleinimide, succinimide, uracil, synthesis, anticonvulsant activity

### Вступ

Залежність та спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду доведена та описана в численних наукових роботах [6, 7]. Похідні малеїнімідів - сукциніміди - це сполуки з анксиолітичним типом дії, психотропні агенти, протисудомні лікарські засоби, що застосовуються при лікуванні малих приступів епілепсії, при атипичних загальних приступах при вторинній епілепсії, тяжких комплексних приступах, які у порівнянні з похідними барбітурової кислоти у меншому ступені проявляють побічну та токсичну дію, а також синтезуються за допомогою відносно простих методів синтезу.

В органічному синтезі розроблено та описано методи отримання нових сукцинімідів на основі малеїнімідів та складних гетероциклічних або ароматичних систем шляхом реакцій нуклеофільного приєднання.

Описано метод синтезу поліциклічних гетероарилпіперазинілімідів реакцією арил- або гетероарилпіперазинів з поліциклічними алкілімідами, (схема 1), [2]:

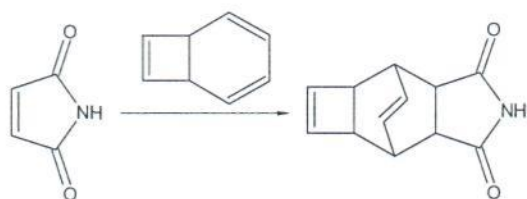


Схема 1

Реакцією сульфалену з малеїнімідом в ацетоні в умовах фотолізу за допомогою L-ртутної лампи типу Наповіа 450-W синтезовано тетрагідротієноциклобутанпіролідіон-2, 2-діоксид, (схема 2), [6]:

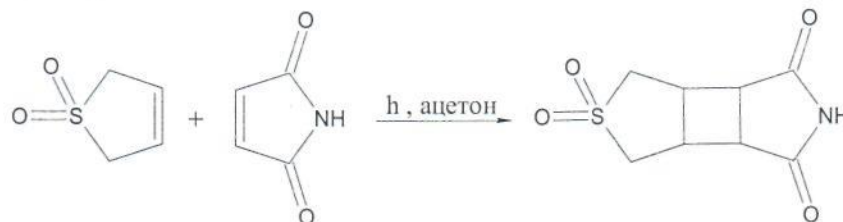


Схема 2

Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання молекул складних азотовмісних циклічних систем (піридин-піперазинів, бензотієнотіопіримідинів, морфолінамінів, піридинамінів, урацилів) до N-заміщеного малеїніміду можливе утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною, а також антимікробною дією [3-6].

### Матеріал і методи

Сполуки (I-IX) синтезовано на кафедрі біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, досліджено в Інституті фармакології та токсикології АМН України та Інституті мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України. Сполуки (I-IX) 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, 5-аміноурацилом, 2-тіо-4-гідрокси-6-аміноурацилом у молярному співвідношенні 1:1 за участю атомів водню: аміногруп морфолінамінів, аміноурацилів 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.

При отриманні сполук (I-VI) реакції проводили в бензолі або ацетонітрилі при кімнатній температурі протягом 24 годин з наступною кристалізацією та сушкою отриманих продуктів. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу, а саме: кристалізація із ізопропілового спирту та промивання за-

лишку - осаду під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном дозволили збільшити практичний вихід сполук (I-VI) до 70%. Для отримання сполук (VII-IX) реакції проводили в системі розчинників: ізопропіловий спирт - вода (1:1,5) при нагріванні реакційної суміші до 80-90°C від 4 до 14 годин з наступною очисткою та сушкою. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу, а саме: заміна системи розчинників на систему: етиловий спирт - вода (1:1,5), кип'ятіння та промивання кінцевих продуктів реакції під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном без перекристалізації, дозволили збільшити практичний вихід сполук (VII-IX) до 44 %.

Індивідуальність синтезованих сполук (I-IX) контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу. ТШХ виконували на пластинках Silufol-254. ГРХ визначали на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). Спектри ЯМР<sup>1</sup>H синтезованих сполук (I-IX) записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у виді розчинів DMSO-D<sub>6</sub> та CDCl<sub>3</sub> (внутрішні стандарти TMC та ГМДС). Хроматограми, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектри кінцевих продуктів ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, 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 години. 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%). Т. топл. 133-136°C. Знайдено, %: С 62,93; Н 5,18; N 12,15. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl. Обчисле-

но, %: С 62,88; Н 5,27; N 12,22.

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 години. 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 0,46 г (52%). Т. топл. 140-143°C. Знайдено, %: С 59,87; Н 6,38; N 11,59. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Обчислено, %: С 59,82; Н 6,41; N 11,63.

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 години. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать у пістолеті Фішера. Залишок - осад світло-кремового забарвлення кристалізують із ізопропілового спирту, охолоджують при кімнатній температурі, промивають залишок під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать на повітрі. Вихід 0,7 г (64%). Т. топл. 180-183°C. Знайдено, %: С 57,22; Н 4,28; N 9,46. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 57,1; Н 4,34; N 9,52.

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 години при кімнатній температурі. 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 у пістолеті Фі-

шера. Вихід 0,79 г (70 %). Т. топл. 164-167°C. Знайдено, %: С 50,63; Н 3,68; N 11,88.  $C_{20}H_{17}N_4O_2Cl_2F_3$ . Обчислено, %: С 50,75; Н 3,62; N 11,84.

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 години. Залишок - осад жовтого забарвлення відфільтровують, кристалізують із ізопропілового спирту, промивають залишок під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать у пістолеті Фішера. Вихід 0,65 г (68%). Т. топл. 169-171°C. Знайдено, %: С 63,18; Н 5,79; N 14,1.  $C_{21}H_{23}N_4O_2Cl$ . Обчислено, %: С 63,23; Н 5,81; N 14,0. 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 години 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%). Т. топл. 165-167°C. Знайдено, %: С 67,16; Н 6,55; N 14,1.  $C_{22}H_{26}N_4O_3$ . Обчислено, %: С 67,26; Н 6,64; N 14,2.

N-парабромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімід (VII). До гарячого розчину 0,5 г (0,0019 моль) N-парабромфенілмалеїніміду в 50 мл ізопропілового спирту додають по краплях розчин 0,3 г (0,002 моль) 5-аміноурацилу в 450 мл суміші вода - ізопропіловий спирт (1:1,5), перемішують реакційну суміш при кипінні 14 годин, її забарвлення стає світло-коричневим та випадає осад світло-гірчичного кольору. Реакційну суміш охолоджують при кімнатній температурі, фільтрують. Осад промивають сухим гексаном, сушать на повітрі. Вихід 0,39 г (44 %). Т. топл. 270-275°C. Знайдено, %: С 43,85; Н 3,20; N 13,82.  $C_{14}H_{11}N_4O_4Br$ . Обчислено, %: С 44,23; Н 3,18; N 14,73. Аналогічно синтезовано сполуку N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукцинімід (VIII) на основі 1,0 г (0,005 моль) N-фенілмалеїніміду в 20 мл ізопропілового спирту

та 0,93 г (0,005 моль) 2-тіо-4-гідрокси-6-аміноурацилу в 100 мл суміші вода - ізопропіловий спирт (1:1,5) при перемішуванні та кип'ятінні впродовж 9 годин. Залишок - осад біло-рожевого забарвлення. Вихід 0,82 г (40 %). Т. топл. 212-215°C. Знайдено, %: С 52,80; Н 2,96; N 17,30.  $C_{14}H_{12}N_4O_3S$ . Обчислено, %: С 53,15; Н 3,02; N 17,71. Аналогічно синтезовано сполуку N-параметоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)-сукцинімід (IX) на основі 0,83 г (0,004 моль) N-параметоксифенілмалеїніміду в 20 мл ізопропілового спирту та 0,66 г (0,004 моль) 2-тіо-4-гідрокси-6-аміноурацилу в 80 мл суміші вода - ізопропіловий спирт (1:1,5) при перемішуванні та кип'ятінні впродовж 4 годин. Залишок - осад біло-рожевого забарвлення. Вихід 0,51 г (32 %). Т. топл. 258-260°C. Знайдено, %: С 51,88; Н 4,0; N 16,02.  $C_{15}H_{14}N_4O_4S$ . Обчислено, %: С 52,02; Н 4,07; N 16,17.

#### 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 годин з наступною кристалізацією із ізопропілового спирту та сушкою продуктів реакції синтезовано сполуки (I - III), (схема 3):

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 в наведених реакціях та синтезувати сполуки (IV-VI), (схема 4):

Аналогічно синтезовано сполуки (VII-IX) в системі розчинників: ізопропіловий спирт - вода (1:1,5) при нагріванні реакційної суміші до 80-90°C від 4 до 14 годин з наступною очисткою та сушкою, (схема 5):

У ІЧ-спектрах синтезованих сполук (I-IX) спостерігаються в області 600-900  $cm^{-1}$  інтенсивні смуги непласких деформаційних коливань С-Н ароматичних кілець, в той час як валентні коливання С-С зв'язків ароматичних ядер

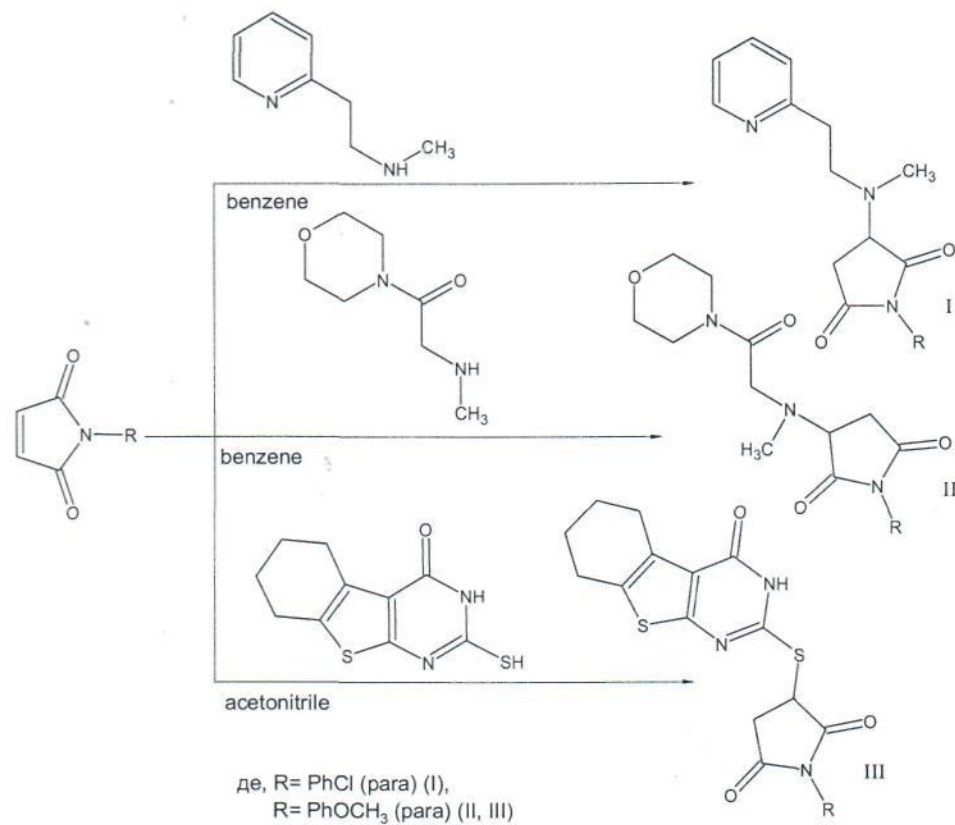


Схема 3

при 1585-1600  $\text{cm}^{-1}$  та 1400-1500  $\text{cm}^{-1}$  ідентифікувати неможливо, так як дані області спектру 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  $\text{cm}^{-1}$ , а в ІЧ-спектрах сполук (I-VI) смуги  $\delta_{\text{N-R}}$  спостерігаються в області 1470-1495  $\text{cm}^{-1}$ . Валентні коливання карбонільних груп (C=O) сполук (I-IX) проявляються високоінтенсивним

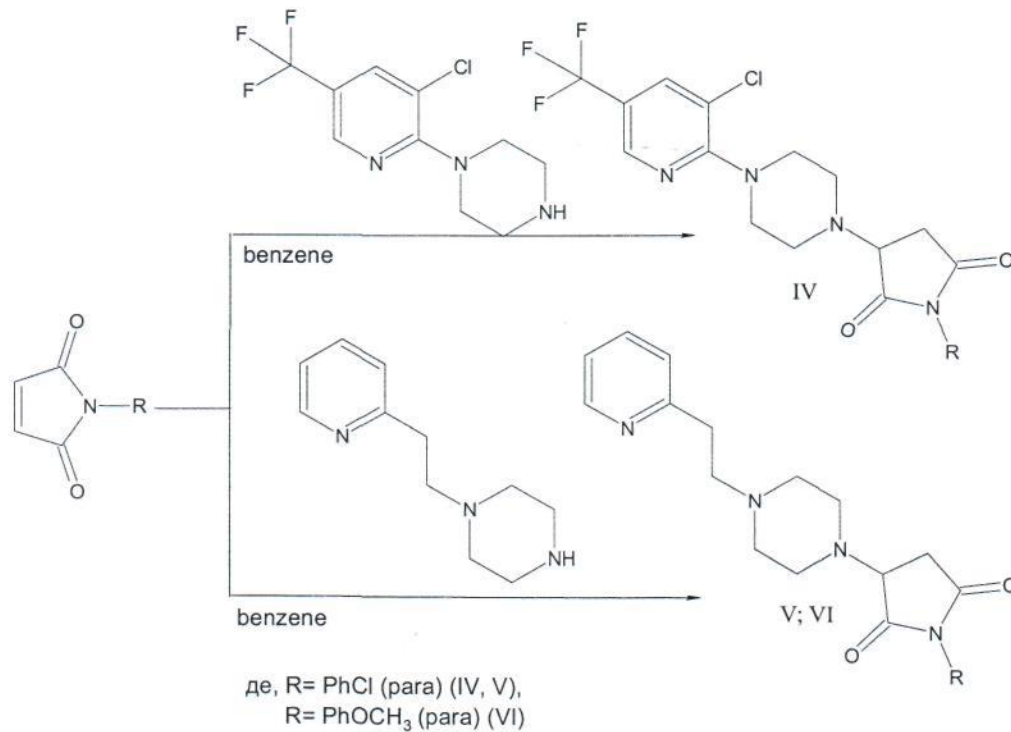
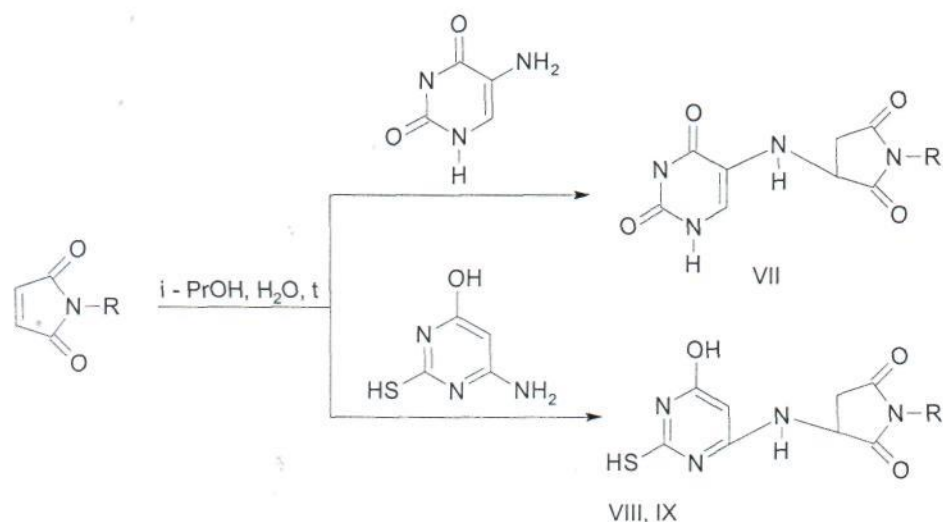


Схема 4



де, R= PhBr (para) (VII),

Ph (VIII), PhOCH<sub>3</sub> (para) (IX)

Схема 5

максимумом в області 1630-1750 см<sup>-1</sup> (дві смуги) і є найбільш характеристичними, так як інші смуги в даній області практично відсутні. Крім того, в ІЧ - спектрах сполук (I, IV, V) в низькочастотній області спектру можна легко визначити в результаті високої інтенсивності смуги зв'язків C-Cl (530-600 см<sup>-1</sup>) та C-F (1150, 1210 см<sup>-1</sup>) для сполуки (IV), хоча цінність даної ідентифікації обмежена, оскільки про присутність галогенів в молекулі відомо з даних елементного аналізу і якісних реакцій на галоген.

ЯМР<sup>1</sup>H 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.

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) має характерний сигнал у вигляді мультиплету при 8,5 м.д., що відповідає протонам морфолінового кільця. Спектральні характеристики синтезованих сполук (I-IX) наведено у табл. 1.

Досліджено параметри гострої токсичності сполук (VII, VIII) на білих нелінійних ми-

шах - самцях з масою тіла 22±2 г за методом Прозоровського [1]. Результати дослідження обраховувались у альтернативній формі на 14 добу після введення. Для сполук (VII, VIII) проведено первинний лабораторний скринінг щодо виявлення протисудомної активності. Сполуки (VII, VIII), які розчинялися у фізіологічному розчині, вводилися одноразово, підшкірно, за 30 хвилин до введення коразолу. Критерієм оцінки їх токсичності вважався відсоток загибелі лабораторних тварин. Сполуки (VII, VIII) відносяться до малотоксичних сполук: їх LD<sub>50</sub> дорівнює 708 (620-800) мг кг та 2000 мг кг, відповідно. При дослідженні протисудомної активності сполук (VII, VIII) критерієм оцінки вважався відсоток гальмування судомних ефектів у лабораторних тварин після введення коразолу.

Експерименти показали, що сполуки (VII, VIII) протисудомної активності не проявляють. Сполука (VII) потенціє судому у піддослідних тварин.

### Висновки

1. Розроблено ефективний метод синтезу нових N-заміщених гетероциклічних сукцинімідів 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-



Таблиця 1

Спектральні характеристики синтезованих сполук (I-IX)

№ сполуки	ІЧ-спектр (KBr), см <sup>-1</sup> ·γ	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , CDCl <sub>3</sub> ), м.д. (J, Гц)
I	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>НН</sub> 7,2 Гц, J <sup>2</sup> <sub>НН</sub> 3,6Гц, 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	600-900 (C-H, Ph), 1495 (>N-R), 1680-1750 (C=O).	1,35 (т., J <sup>3</sup> <sub>НН</sub> 7,2 Гц, J <sup>2</sup> <sub>НН</sub> 3,6Гц, 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	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	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	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	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).
VII	505, 550 (C-Br), 600-900 (C-H, Ph), 1490 (>N-H), 1660, 1710, 1750 (C=O).	2,716; 3,180 (с.с., CH <sub>2</sub> , 2H); 4,509(с., HCN, 1H); 5,106 (д., J <sup>3</sup> <sub>НН</sub> 5,2 Гц, NH, 1H); 6,66 (с., C <sub>5</sub> H, 1H); 7,259; 7,723 (с., с., Ph, 4H); 10,307 (с., N <sub>3</sub> H, 1H); 11,247 (с., N <sub>1</sub> H, 1H).
VIII	650-900 (C-H, Ph), 1540 (>N-H), 1630-1710 (C=O), 2900 (-SH), 3240-3600 (OH).	2,73; 3,3 (с., с., CH <sub>2</sub> , 2H); 3,4 (с., HS, 1H); 4,53 (кв., J <sup>3</sup> <sub>НН</sub> 0,8Гц, HCN, 1H); 5,1 (д., J <sup>3</sup> <sub>НН</sub> 5,2 Гц, NH, 1H); 5,35 (с., C <sub>5</sub> H, 1H); 7,32-7,50 (м., Ph, 5H); 11,48 (уш.с., OH, 1H).
IX	650-900 (C-H, Ph), 1540 (>N-H), 1130-1320 (OCH <sub>3</sub> ), 1640, 1700 (C=O), 2810 (SH), 3100-3600 (OH).	3,045; 3,28(с., с., CH <sub>2</sub> , 2H); 3,38 (с., HS, 1H); 3,789 (с., OCH <sub>3</sub> , 3H); 4,654 (кв., J <sup>3</sup> <sub>НН</sub> 0,8Гц, HCN, 1H); 5,196 (д., J <sup>3</sup> <sub>НН</sub> 5,2 Гц, NH, 1H); 6,349 (с., C <sub>5</sub> H, 1H); 7,046-7,235 (м., Ph, 5H); 11,410 (уш.с., OH, 1H).

[2",3"-d]-2'-ілтію]-піримідином, 5(6)-аміноурацилами у молярному співвідношенні 1:1; в бензолі, ацетонітрилі, системі розчинників: ізопропанол-вода при нагріванні або кімнатній температурі протягом від 4 до 24 годин з наступ-

ною кристалізацією та сушкою.

2. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методик синтезу дозволили отримати синтезовані сполуки високої чистоти та збільшити їх практичний вихід до 44-70%.

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

4. Встановлено, що деякі з синтезованих сполук - похідні 5(6)-аміноурацилів відносяться до малотоксичних сполук: їх LD<sub>50</sub> дорівнює 708 (620-800) мг/кг та 2000 мг/кг, відповідно; протисудомної активності не проявляють. Сполука N-парабромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімід потенціє судоми у піддослідних тварин.

5. Можна прогнозувати, що нові сукциніміди, які містять в молекулах складні полігетероциклічні системи - фармакофори, є перспективними для подальшого вивчення як сполуки з потенційною біологічною активністю.

#### Література

1. Прозоровский В.Б., Прозоровский В.П., Демченко В.М. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки. Фармакол та токсикол 1978; 41(4):

407-509.

2. Amagat P. Traite de Chemie Organique. Vol. XIII, Grignard V., Ed., Masson, Paris, 1941: 502-521.

3. 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): 2731-2738.

4. Bryon G., Gwyn D. James, Karen V.Oates et al. The Synthesis of 5-Ylidenepyrrol-2(5H)-ones from Maleimides and from Pyrrol-2(5H)-ones. J Chem Soc Perkin Trans. 1993; 1: 2567-2572.

5. Cooney David A., Milman Harry A., Cable Ritchard G. et al. Maleimide-biochemical, pharmacologic and toxicologic studies. Interaction with L-asparagine metabolism. Biochem. Pharmacol. 1978; 27(2): 151-166.

6. 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): 1382-1385.

7. Tsaklakidis Ch., Schultz M., Haag R. et al. Preparation of bis(indolyl)maleimides and analogs as antiallergics and for use in immune diseases. Ger. Offen. DE 4,005,969 (Cl.C07D403/ 14), 29 Aug 1991, Appl.26 Feb 1990; 15 pp.