

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка
Луганський державний медичний університет

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

Збірник наукових праць
Випуск 2 (98)

Київ - Луганськ
2010

Колчин Ю.М., Шишкова К.В. Вплив комбінації лізіноприлу, гідрохлортіазиду та бісопрололу на рівень метаболітів оксиду азоту в хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів..... 246

Компанієць К.М. Вплив рослинного препарату фітоседу на ліпідний профіль крові у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на фоні хелікобактеріозу в сполученні з ішемічною хворобою серця під час медичної реабілітації..... 255

Кононов В.М. Вплив комбінації глутаргіну та артіхолу на концентрацію середніх молекул у сироватці крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з ожирінням..... 262

Соцька Я.А., Фролов В.М., Гарник Т.П., Санжаревська І.В. Вплив бонджигару на активність лактатдегідрогенази (КФ І.І.І.27) сироватки та її ізоферментний спектр у крові хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності, поєднаний з хронічним безкамяним холециститом..... 272

Халевкін В.О., Старік А.Д. Динаміка активності ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі вторинного імунodefіциту при проведенні медичної реабілітації з використанням фітопрепарату авеолу.. 287

Шаповалова І.О. Вираженість синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням, та його корекція гепадифом..... 298

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Бабаєв Р.А., Шукюрова П.А., Гусейнова Ф.М. Возможная коррекция экстрактом шафрана перекисного окисления липидов при повреждении некоторых отделов глаза в эксперименте..... 311

Вельчинська О.В., Ніженковська І.В., Вільчинська В.В. Оригінальні сукциніміди та їх протисудомна активність..... 311

Довгий В.В. Ефективність цинаріксу в комплексі медичної реабілітації перехворілих на медикаментозну кропивницю..... 327

Ершова И.Б., Осиповна Т.Ф., Осычнюк Л.М., Мочалова А.А. Эффективность глутаргина у детей с вирусным гепатитом В..... 338

Джахаф А. А. Ефективність застосування рослинного препарату гастритолу в медичній реабілітації хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у сполученні з ішемічною хворобою серця..... 343

Латіф Мустафа Мохаммад. Ефективність тіотриазоліну у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця..... 350

Нішкумай О.І. Оцінка ефективності впливу терапії з застосуванням бівалосу в лікуванні жінок із ішемічною хворобою серця та системним остеопорозом в постменопаузі..... 356

Петруня А.М., Задорожная А.И. Эффективность липофлавона и циклоферона в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой и их влияние на показатели системного иммунитета..... 370

Садых-заде Р. А., Бабаев Р.А. Антиокислительные свойства шафрана посевного при экспериментальной ишемии сердца..... 375

Смірнова Я.Ю. Зміни альвеолярно-капілярної проникності газів на тлі застосування ліпосомальної терапії у хворих на мітральні ревматичні вади серця з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень..... 382

Собакар І.Ю. Імуномакс в комплексній терапії герпетичного ретиніту..... 392

Трофименко О.М. Вплив альфа-ліпону на показники ферментної ланки системи антиоксидантного

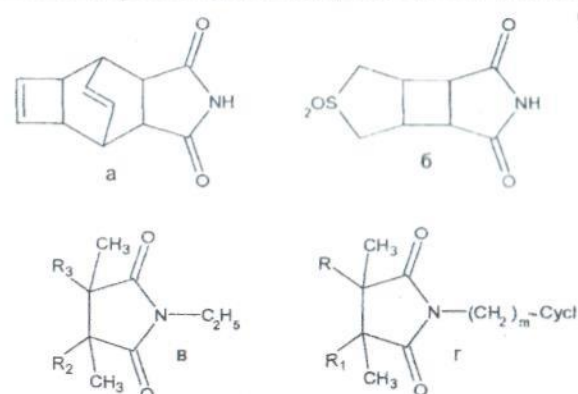
ОРИГІНАЛЬНІ СУКЦИНІМІДИ ТА ЇХ ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ

О.В. Вельчинська, І.В. Ніженковська,
В.В. Вільчинська

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

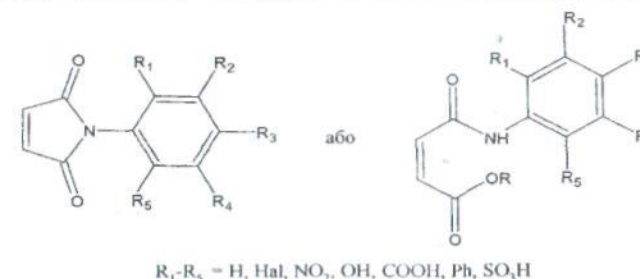
Вступ

Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1, 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анксиолітичним типом дії, що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти (схема 1).



Зацікавленість до цього класу сполук як до потенційного джерела протиепілептичних препаратів виникла після експериментальних досліджень [3]. N-вмісткі гетероциклічні сполуки менш нуклеофільні, у порівнянні з аліфатичними та ароматичними амінами, але їх нуклеофільність достатня для здійснення реакції Міхаеля [4]. При взаємодії малеїнімідів із заміщеним бензолом в присутності сірчаної кислоти або сірчаної та фосфорної кислот можливе отримання N-арилмалеїнімідів із збереженням або розкриттям циклу малеїніміду (схема 2), [5].

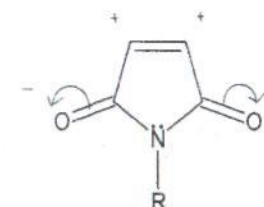
Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології



Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання гетероциклічної молекули до N-заміщеного малеїніміду можливе утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною, а також антимікробною дією [1, 6, 7].

На відмінність від імідів насичених дикарбонових кислот іміди ненасичених дикарбонових кислот мають у складі молекули активованій 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).

Схема 3



Типовим прикладом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку є взаємодія N-заміщених малеїнімідів з 5(6)-аміноурацилами та заміщеними 6-амінотіоурацилами.

Мета даної роботи полягає в хімічній модифікації молекул N-заміщених малеїнімідів з подальшим вивченням біологічної активності їх нових синтезованих похідних, а саме: після

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

конструювання потенційно активних структур розроблено новий препаративний метод синтезу оригінальних гетероциклів на основі N-заміщених малеїнімідів та 5(6)-аміно(тіо)урацилів, досліджена токсичність синтезованих сполук.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали: нові гетероциклічні похідні, синтезовані на основі N-заміщених малеїнімідів та 5(6)-аміно(тіо)урацилів. Абсолютні розчинники переганяють у вакуумі або очищують простою перегонкою, сушать над сульфатом магнію безводним. Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ГРХ проводять на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany). ІЧ спектри записують на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Нера", 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.

Заміщені *N*-феніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинимиди (**I**, **II**) синтезують із еквімолярних кількостей заміщених *N*-фенілмалеїнімідів та 5-аміноурацилу в системі розчинників ізопропіловий спирт вода (1,5:1) при перемішуванні реакційної суміші при температурі 80-90°C від 10 до 27,5 годин. Сполука *N*-феніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинимід (**I**) - кристалічний порошок гірчичного забарвлення. Т пл. 296-298°C, вихід 36% (0.37 г). Знайдено, %: С 54.94; Н 4.03; N 19.0. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$. Обчислено, %: С 56.0; Н 4.02; N 18.658. Сполука *N*-о-хлор-феніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинимід (**II**) - кристалічний порошок жовтого забарвлення. Т пл. 230-233°C, вихід 62.5% (3.3 г). Знайдено, %: С 49.59; Н 3.40; N 16.4. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4$. Обчислено, %: С 50.2; Н 3.30; N 16.73. Аналогічно синтезують *N*-феніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукцинимід (**III**) із еквімолярних кількостей *N*-фенілмалеїнімідів та 6-аміноурацилу в системі розчинників ізопропіловий спирт вода (1,5:1) при перемішуванні реакційної суміші при температурі 80-90°C від 10

до 32 годин. Сполука *N*-феніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукцинимід (**III**) - кристалічний порошок гірчичного забарвлення. Т пл. 298-300°C, вихід 40% (0.41 г). Знайдено, %: С 55.74; Н 4.01; N 18.05. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$. Обчислено, %: С 56.0; Н 4.02; N 18.65. *N*-феніл-3-(уридин-4'-гідрокси-2'-тіо-6'-аміно)-сукцинимід (**IV**) та *N*-феніл-3-(уридин-4'-гідрокси-2'-тіо-5'-аміно)-сукцинимід (**V**) синтезують із еквімолярних кількостей заміщених *N*-фенілмалеїнімідів та 4-гідрокси-2-тіо-6-аміноурацилу або 4-гідрокси-2-тіо-5-аміноурацилу в системі розчинників ізопропіловий спирт вода (1,5:1) при перемішуванні реакційної суміші при температурі 80-90°C від 6 до 25 годин. Сполука *N*-феніл-3-(уридин-4'-гідрокси-2'-тіо-6'-аміно)-сукцинимід (**IV**) - кристалічний порошок біло-рожевого забарвлення. Т пл. 212-215°C, вихід 40% (0.82 г). Знайдено, %: С 52.80; Н 2.9; N 17.30. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 53.15; Н 3.8; N 17.7. Сполука *N*-феніл-3-(уридин-4'-гідрокси-2'-тіо-5'-аміно)-сукцинимід (**V**) - кристалічний порошок біло-рожевого забарвлення. Т пл. 216-218°C, вихід 32% (0.65 г). Знайдено, %: С 52.83; Н 2.97; N 17.31. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 53.15; Н 3.8; N 17.7. Віднесення сигналів в УФ, ІЧ та ЯМР ^1H спектрах сполук **I-V** наведено в таблиці 1.

Для визначення середньотоксичної дози ЛД₅₀ синтезованих сполук **I-V** використовують експрес-метод В.Б. Прозоровського [8]. Дослідження проводять на білих нелінійних мишах-самцях вагою 22,0±2,0 г; шлях введення - підшкірний. Результати досліду обраховують в альтернативній формі на 14 добу після введення. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил.

Отримані результати та їх обговорення

Реакційну здатність 5(6)-аміно(тіо)урацилів вивчено в реакціях з *N*-фенілзаміщеними малеїнімідами з метою подальшого вивчення біологічної активності синтезованих сполук **I-V** (схема 4).

Вар'ювання умов проведення реакцій та внесення змін до методик, а саме: заміна вказаної системи розчинників на систему (етиловий спирт-вода, 1:1,5), кип'ятіння реакційної суміші

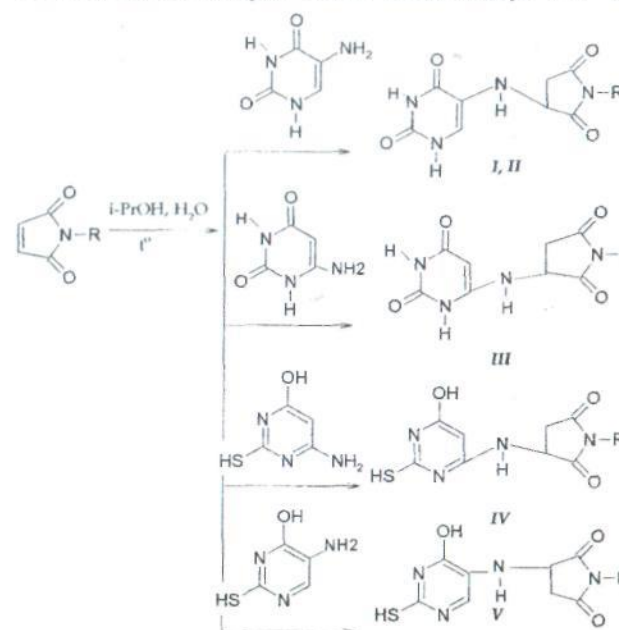
Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики сполук I-V

Сполука	УФ спектр λ_{max} , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, нм	ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} , $\gamma\text{C-Hal}$, γAlk , $\gamma\text{C=O}$, γOH	Спектр ЯМР ¹ H (DMSO-d_6 , TMS), ?, м.д. (J, Гц)
I	208, 254, 280	650-900 (C-H, Ph); 1540 (>N-H); 1665, 1715, 1751 (C=O)	2.725, 3.245 (2H, д., -CH ₂); 4.526 (1H, кв., J ³ _{HH} 0.8 Гц, - CNH); 5.098 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 6.677 (1H, с., - C ₍₆₎ H); 7.277, 7.756, 7.497 (5H, д.д., д., д.д., о-Н, м-Н, п- Н, J ³ _{HH} 6.9 Гц, J ⁴ _{HH} 2.4 Гц, Ph); 10.247 (1H, с., -N ₍₁₎ H); 11.191 (1H, с., -N ₍₃₎ H)
II	208, 254, 280	730 (C-Cl); 600- 900 (C-H, Ph); 1490 (>N- H); 1660, 1710, 1750 (C=O)	2.509, 3.384 (2H, д., -CH ₂); 4.592-4.721 (1H, д.д., J ³ _{HH} 0.8 Гц, -CNH); 5.167 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 5.198 (1H, с., - C ₍₆₎ H); 7.279-7.709 (4H, м., J ³ _{HH} 6.9 Гц, J ⁴ _{HH} 2.4 Гц, Ph); 10.338 (1H, с., -N ₍₁₎ H); 11.234 (1H, с., -N ₍₃₎ H)
III	208, 254, 280	650-900 (C-H, Ph); 1540 (>N-H); 1665, 1715, 1751 (C=O)	2.724, 3.247 (2H, д., -CH ₂); 4.526 (1H, кв., J ³ _{HH} 0.8 Гц, - CNH); 5.098 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 6.687 (1H, с., - C ₍₅₎ H); 7.278, 7.766, 7.499 (5H, д.д., д., д.д., о-Н, м-Н, п- Н, J ³ _{HH} 6.9 Гц, J ⁴ _{HH} 2.4 Гц, Ph); 10.247 (1H, с., -N ₍₁₎ H); 11.191 (1H, с., -N ₍₃₎ H)
IV	208, 254, 280	650-900 (C-H, Ph); 1540 (>N-H); 1630-1710 (C=O); 2900 (-SH); 3240-3600 (-OH)	2.73, 3.3 (2H, с., с., -CH ₂); 3.4 (1H, с., -SH); 4.53 (1H, кв., J ³ _{HH} 0.8 Гц, -CNH); 5.1 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 5.35 (1H, с., -C ₍₅₎ H); 7.32- 7.50 (5H, м., Ph); 11.48 (1H, уш.с., -OH)
V	208, 254, 280	650-900 (C-H, Ph); 1540 (>N-H); 1630-1710 (C=O); 2900 (-SH); 3240-3600 (-OH)	2.73, 3.3 (2H, с., с., -CH ₂); 3.4 (1H, с., -SH); 4.53 (1H, кв., J ³ _{HH} 0.8 Гц, -CNH); 5.1 (1H, д., J ³ _{HH} 5.2 Гц, -NH); 7.21 (1H, с., -C ₍₆₎ H); 7.32- 7.50 (5H, м., Ph); 11.48 (1H, уш.с., -OH)

та промивання кінцевих продуктів під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, без перекристалізації продуктів реакції дозволило збільшити практичний вихід сполук I-V до 30-50%.

Схема 4



де R = Ph- (I, III, IV, V), ClPh- (o-) (II)

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук I-V - гострої токсичності показало, що вони відносяться до малотоксичних: значення ЛД₅₀ їх знаходиться в межах від 2000 мг/кг до 708 мг/кг. У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1-2 годин, блювота. Препарат порівняння 5-фторурацил відноситься до малотоксичних сполук та характеризується значенням токсичності: ЛД₅₀ 375 мг/кг.

Дослідження протисудомної активності (антикоразолова дія) сполук I, II проводилося на білих нелінійних мишах-самцях вагою 17,0±2,0 г. Коразол вводився у дозах 80 мг/кг та 100 мг/кг внутрішньочеревним шляхом введення. При вве-

денні цієї дози в продовж першої хвилини після введення коразолу в 100% випадків розвивалися клоніко-тонічні судоми, на максимальному рівні яких 33% піддослідних тварин гинуло. Розчини сполук **I**, **II** вводилися за 30 хвилин до введення коразолу. Оцінка протисудомної активності синтезованих сполук проведена за показниками % піддослідних тварин із синдромом судомів, % піддослідних тварин, що загинуло. Сполуки **I**, **II** не мають вираженої протисудомної дії, але при введенні їх розчину до організму піддослідних тварин до введення коразолу відсоток тварин із синдромом судомів зменшувався зі 100% до 80%, а відсоток тварин, що загинуло знижувався з 33% до 17% під час дії коразолу (табл. 2).

Таблиця 2

Результати дослідження антикоразолової дії сполук **I**, **II**

Умови дослід. № сполуки	LD ₅₀ , мг/кг	Кількість тварин*	Тварин із синдромом судомів, %	Тварин, що загинуло, %
Коразол, 80 мг/кг (контроль)		10/10	100	33
N-феніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімід (I), 200 мг/кг	>2000	9/10	90	17
N-о-хлорфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімід (II), 200 мг/кг	>2000	8/10	80	20

Таким чином, можна зробити висновок, що нові синтезовані похідні N-заміщених малеїнімідів I-V з потенційною біологічною активністю відносяться до малотоксичних сполук, які здатні незначно зменшувати синдром судомів у піддослідних тварин після введення коразолу, що дозволяє розглядати їх як потенційно фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення.

Висновки

1. За новим, розробленим нами методом синтезу, в результаті нуклеофільного приєднання урацилів по подвійному зв'язку N-заміщених малеїнімідів синтезовано оригінальні похідні N-заміщених малеїнімідів.

2. Будову та склад синтезованих сполук - похідних N-заміщених малеїнімідів підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ІНЯМР-спектроскопії.

3. Встановлено, що синтезовані сполуки відносяться до малотоксичних: значення LD₅₀ їх знаходиться в межах від 2000 мг/кг до 708 мг/кг.

4. Нові синтезовані похідні N-заміщених малеїнімідів здатні незначно зменшувати синдром судомів у піддослідних тварин після введення коразолу.

Література

1. Polycyclic aryl- and heteroaryl piperazinyl 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.
2. Richards M.N. 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.
3. Amagat P. Thermal cycloaddition of maleimides to bicyclic reagents / P. Amagat // Traite de Chem. Organique. - 1941. - Vol. 13. - P. 502-521.
4. Balasubramanian V. Reactions of o-aminothiophenol with α, β -unsaturated dicarbonyl systems, facile synthesis of benzothiazines and benzothiazepines / V. Balasubramanian, P. Balasubramanian, A.S. Shaikh // Tetrahedron. - 1986. Vol. 42, № 10. - P. 2731-2738.
5. 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^{2,8}]octan-2-one derivatives from phenols / D. Bryce-Smith, G. Andrew, S. McCollan [et al.] // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. - 1987. - P. 1147-1151.
6. 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.
7. Hargreaves M.K. Cyclic carboxylic monoimides / M.K. Hargreaves, J.G. Pritchard, H.R. Dave // Chem. Reviews. - 1970. - Vol. 70, № 4. - P. 439-468.