УДК 547.745

ОРИГІНАЛЬНІ СУКЦИНІМІДИ ТА ЇХ ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ

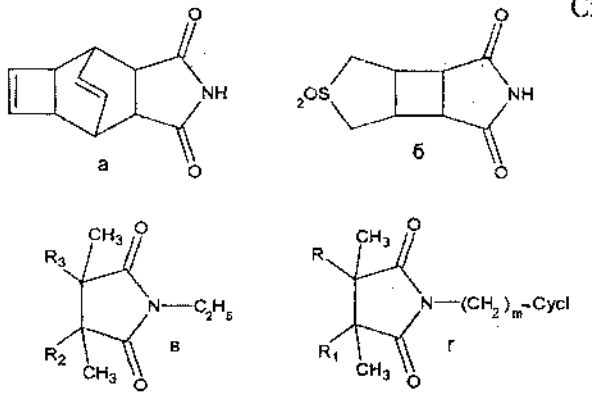
О.В. Вельчинська, І.В. Ніженковська, В.В. Вільчинська

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

Вступ

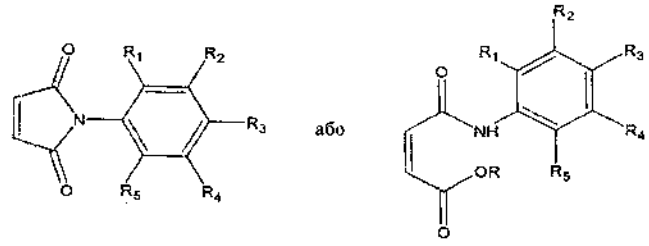
Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і спрямованість фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1, 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анксіолітичним типом дії, що впливають на постсинаптичні рецептори; психотропні агенти (схема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

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].

Схема 2

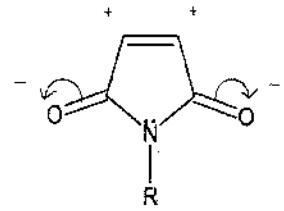


R_1-R_5 = H, Hal, NO_2, OH, COOH, Ph, SO_3H

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 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).

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

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 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 пластинах Silufol-254 в 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 ^{1}H 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)-сукцинімиди* ***(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°С від 10 до 27,5 годин. Сполука *N-феніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімид* ***(I)*** - кристалічний порошок гірчичного забарвлення. Т пл. 296-298°С, вихід 36% (0.37 г). Знайдено, %: С 54.94; Н 4.03; N 19.0. $C_{14}H_{12}N_4O_4$. Обчислено, %: С 56.0; Н 4.02; N 18.658. Сполука *N-о-хлорфеніл-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімид* ***(II)*** - кристалічний порошок жовтого забарвлення. Т пл. 230-233оС, вихід 62.5% (3.3 г). Знайдено, %: С 49.59; Н 3.40; N 16.4. $C_{14}H_{11}C_1N_4O_4$. Обчислено, %: С 50.2; Н 3.30; N 16.73. Аналогічно синтезують *N-феніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукцинімид* ***(III)*** із еквімолярних кількостей N-фенілмалеїніміду та 6-аміноурацилу в системі розчинників ізопропіловий спирт вода (1,5:1) при перемішуванні реакційної суміші при температурі 80-90°С від 10

до 32 годин. Сполука *N-феніл-3-(уридин-6'-аміно)-сукцинімид* ***(III)*** - кристалічний порошок гірчичного забарвлення. Т пл. 298-300°С, вихід 40% (0.41 г). Знайдено, %: С 55.74; Н 4.01; N 18.05. $C_{14}H_{12}N_4O_4$. Обчислено, %: С 56.0; Н 4.02; N 18.65. *N-феніл-3-(уридин-4'-гідрокси-2'-тіо-6'-аміно)-сукцинімид* ***(IV)*** та *N-феніл-3-(уридин-4'-гідрокси-2'-тіо-5'-аміно)-сукцинімид* ***(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°С від 6 до 25 годин. Сполука *N-феніл-3-(уридин-4'-гідрокси-2'-тіо-6'-аміно)-сукцинімид* ***(IV)*** - кристалічний порошок біло-рожевого забарвлення. Т пл. 212-215°С, вихід 40% (0.82 г). Знайдено, %: С 52.80; Н 2.9; N 17.30. $C_{14}H_{12}N_4O_3S$. Обчислено, %: С 53.15; Н 3.8; N 17.7. Сполука *N-феніл-3-(уридин-4'-гідрокси-2'-тіо-5'-аміно)-сукцинімид* ***(V)*** - кристалічний порошок біло-рожевого забарвлення. Т пл. 216-218°С, вихід 32% (0.65 г). Знайдено, %: С 52.83; Н 2.97; N 17.31. $C_{14}H_{12}N_4O_3S$. Обчислено, %: С 53.15; Н 3.8; N 17.7. Віднесення сигналів в УФ, ІЧ та ЯМР^{1}Н спектрах сполук **I-V** наведено в таблиці 1.

Для визначення середньотоксичної дози $ЛД_{50}$ 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).

Варіювання 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

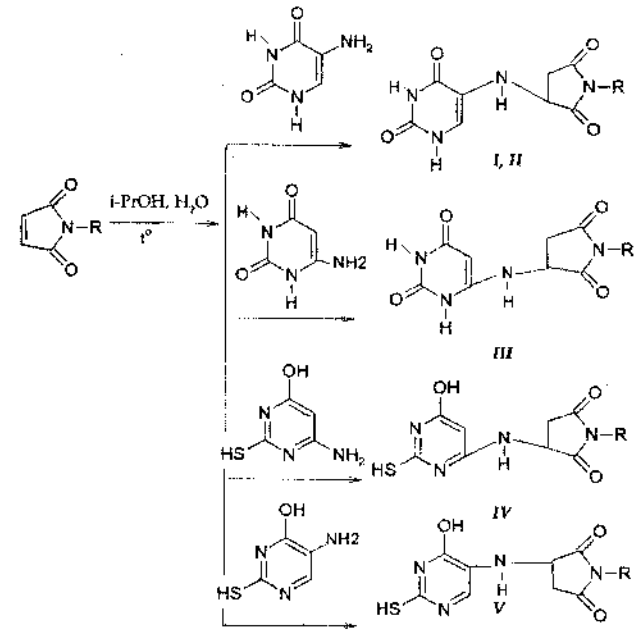
Таблиця1

Фізико-хімічні характеристики сполук I-V

Сполука	УФ спектр λ_{max}, C_2H_5OH, нм	ІЧ спектр (KBr), см$^{-1}$, γC–Hal, γAlk, γC=O, γOH	Спектр ЯМР^{1}H (ДМСО-d_6, ТМС), ?, 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., $J^3_{H,H}$ 0.8 Гц, –CNH); 5.098 (1H, д., $J^3_{H,H}$ 5.2 Гц, –NH); 6.677 (1H, с., $-C_{(6)}H$); 7.277, 7.756, 7.497 (5H, д.д., д., д.д., *о*-H, *м*-H, *п*-H, $J^3_{H,H}$ 6.9 Гц, $J^4_{H,H}$ 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., $J^3_{H,H}$ 0.8 Гц, –CNH); 5.167 (1H, д., $J^3_{H,H}$ 5.2 Гц, –NH); 5.198 (1H, с., $-C_{(6)}H$); 7.279–7.709 (4H, м., $J^3_{H,H}$ 6.9 Гц, $J^4_{H,H}$ 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., $J^3_{H,H}$ 0.8 Гц, –CNH); 5.098 (1H, д , $J^3_{H,H}$ 5.2 Гц, –NH); 6.687 (1H, с., $-C_{(5)}H$); 7.278, 7.766, 7.499 (5H, д.д., д., д.д., *о*-H, *м*-H, *п*-H, $J^3_{H,H}$ 6.9 Гц, $J^4_{H,H}$ 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., $J^3_{H,H}$ 0.8 Гц, –CNH); 5.1 (1H, д., $J^3_{H,H}$ 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., $J^3_{H,H}$ 0.8Гц, –CNH); 5.1 (1H, д., $J^3_{H,H}$ 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 реакцій 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 $ЛД_{50}$ 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: $ЛД_{50}$ 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 досліду, № сполуки	ЛД $_{50}$, мг/кг	Кількість тварин*	Тварин із синдромом судомів, %	Тварин, що загинуло,%
Коразол, 80 мг/кг (контроль)		10/10	100	33
N–фенія-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімид (*I*), 200 мг/кг	>2000	9/10	90	17
N–*o*-хлорфенія-3-(уридин-5'-аміно)-сукцинімид (*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-, 1НЯМР-спектроскопії.

3. Встановлено, що синтезовані сполуки відносяться до малотоксичних: значення ЛД$_{50}$ 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 heteroarylpiperazinyl imides as 5-HT1A receptor ligands and potential anxiolytic agents: synthesis and structure-activity relationship studies / Abou - Gharbia Magid, R.P.Usha [e.a.] // 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. Balasubramaniyan V. Reactions of o-aminothiophenol with α, β-unsaturated dicarbonyc systems, facile synthesis of benzothiazines and benzothiazepines / V. Balasubramaniyan, P. Balasubramaniyan, 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[3.3.0.02,8]octan-2-one derivatives from phenols / D. Bryce-Smith, G.Andrew, S. McColl Ian [e.a.] // 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. 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.

8. Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко//Фармакол. и токсикол. - 1978. - Т. 41, № 4. - С. 407-509.

Резюме

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

Описано новий метод синтезу оригінальних похідних N-заміщених малеїнімідів за участю 5(6)-заміщених урацилів. Будову та склад синтезованих сполук - похідних N-заміщених малеїнімідів підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ^{1}НЯМР-спектроскопії. Встановлено, що синтезовані сполуки відносяться до малотоксичних: значення $ЛД_{50}$ їх знаходиться в межах від 2000 мг/кг до 708 мг/кг. Нові синтезовані похідні N-заміщених малеїнімідів здатні незначно зменшувати синдром судомів у піддослідних тварин після введення коразолу.

Ключові слова: малеїнімід, урацил, токсичность, протисудомна активність.

Резюме

Вельчинская Е.В., Ниженковская И.В., Вильчинская В.В. *Оригинальные сукцинимиды и их противосудорожная активность.*

Описан новый метод синтеза оригинальных производных N-замещенных малеинимидов с участием 5(6)-замещенных урацилов. Строение и состав синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, УФ-, ИК-, ^{1}Н ЯМР-спектроскопии. Установлено, что синтезированные соединения относятся к малотоксичным: значения $ЛД_{50}$ их находится в интервале от 2000 мг/кг до 708 мг/кг. Новые синтезированные производных N-замещенных малеинимидов способны незначительно уменьшать судорожный синдром у подопытных животных после введения коразола.

Ключевые слова: малеинимид, урацил, токсичность, противосудорожная активность.

Summary

Welchinska E.V., Nizenkovskaya I.V., Vilchiska V.V. *Original succinimides and their anticonvulsant activity.*

A new method of synthesis for the preparation of original derivatives of N-substituted maleinimides with participation of 5(6)-substituted uraciles was described. The structure and composition of synthesized compounds has been confirmed by data of elemental analysis, UV-, IR- and ^{1}HNMR-spectra. It was discovered that synthesized compounds applies to a little toxic preparations; its LD_{50} are at the interval from 2000 mg/kg to 708 mg/kg. New derivatives of N-substituted maleinimides, which synthesized, can insignificant to reduce the convulsing syndrome in animals, which investigated, after corazol injecting.

Key words: maleinimide, uracile, toxicity, anticonvulsant activity.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова

УДК 616.5-008.1-02:616-056:3-02:615.2/38

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИНАРІКСУ В КОМПЛЕКСІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПЕРЕХВОРІЛИХ НА МЕДИКАМЕНТОЗНУ КРОПИВНИЦЮ

В.В.Довгий

Луганський державний медичний університет

Вступ

Останнім часом все більшого значення набуває проблема медикаментозної гіперчутливості (МГ) у дітей. Це пов'язано із змінами імунобіологічної реактивності, збільшенням захворюваності у дітей, а також явищами поліпрагмазії в лікуванні хворих [2, 15, 16]. Зростання випадків МГ у дітей створює необхідність пошуку причин розвитку та діагностики цієї патології. Різні механізми розвитку алергічних та псевдоалергічних реакцій на ліки визначають потребу в неоднакових підходах до лікування та профілактики МГ.

Доведено, що найбільш важлива роль у формуванні алергії, зокрема МГ, належить супутнім захворюванням жовчовивідних шляхів [8, 18]. Гепатобіліарна система є головним бар'єром на шляху чужинних речовин, які потрапляють до організму, вона виконує важливу метаболічну функцію: регулює концентрацію більшості метаболітів у крові і підтримує їх динамічну рівновагу. Порушення процесів обміну речовин призводить до біохімічних та патофізіологічних змін в печінці, а це може бути зумовлено зокрема дією ліків та їх метаболітів [17, 18, 19]. Однак після перенесеного епізоду МГ, особливо при її тяжкому перебігу у вигляді медикаментозній кропивниці (МК) при наявності дисфункціональних розладів біліарного тракту (ДРБТ), у хворих часто можуть залишатися стійкі порушення здоров'я, що сприяє рецидивуванню захворювання [5, 6, 7, 13]. Таким чином, потрібна розробка раціональних способів медичної реабілітації реконвалесцентам із МК при наявності ДРБТ, і тому нашу увагу привернула можливість призначення