

Вміст дифенілу  
від введеної дози, %

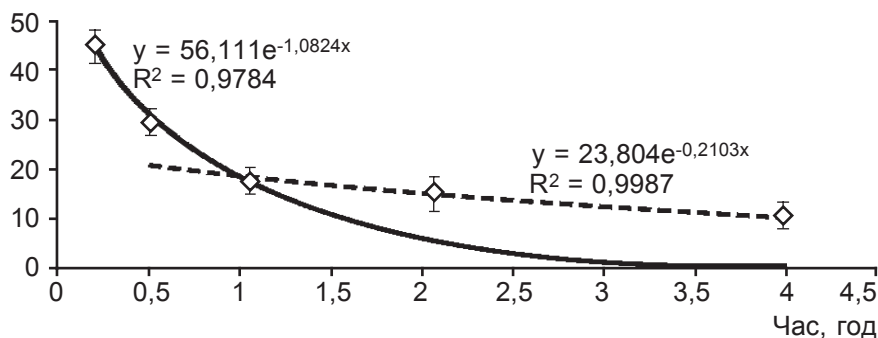


Рис. 4. Евакуація 4-<sup>3</sup>H-дифенілу зі шлунка

зує на достатньо швидкий транзит до тонкої кишки), тимчасом як друга фаза, в якій практично закінчується виведення дифенілу зі шлунка, є повільнішою (з показником експоненти 0,21). Зниження концентрації у шлунку призводить до її збільшення у тонкій кишці (див. рис. 3): від 1 год до закінчення часу досліду. Незначне підвищення вмісту радіоактивної речовини у цьому відділі ШКТ можливо, відбувається за рахунок насичення процесів пасивної дифузії дифенілу через слизову оболонку кишки. Разом із цим, транзит 4-<sup>3</sup>H-дифенілу до тонкої кишки не призводить до нагромадження радіоактивного матеріалу, тому що спостерігається повне та швидке всмоктування дифенілу в цьому відділі ШКТ, що є природним

для ліпофільних сполук. Рівномірність концентрацій у товстій і прямій кишках свідчить про постійну швидкість надходження метаболітів дифенілу та їх виведення з цих відділів кишечника. Отже, тонку кишку можна зарахувати до альтернативного «вікна всмоктування» [10].

Отже, лозартан, вальсартан і флурбінофен з достатньою швидкістю евакуюють зі шлунка до альтернативного «вікна всмоктування» — тонкої кишки і шляхом пасивної дифузії всмоктуються через слизову оболонку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constraints* / C. Hansch, A. Leo, D. Hockman [et al.] // ACS Publications. — Washington : DC, 1995. — 231 p.
2. *Simple method of calculating Octanol/Water Partition Coefficient*

/ I. Moriguchi, S. Hirono, Q. Liu [et al.] // Chem Pharm Bull. — 1992. — Vol. 40. — P. 127-130.

3. *Lipophilicity Profiles of Ampholytes* / A. Pagliara, P.-A. Carrupt, G. Caron [et al.] // Chem Rev. — 1997. — Vol. 97. — P. 3385-3340.

4. *Meylan W. M. Improved method for estimating water solubility from Octanol/Water partition coefficient* / W. M. Meylan, P. H. Howard, R. S. Boethling // Env. Tox. and Chem. — 1996. — Vol. 15. — P. 100-106.

5. *Lennernas H. Human Intestinal Permeability* / H. Lennernas // J. Pharm. Sci. — 1998. — Vol. 87. — P. 403-410.

6. *MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) Cells: A Tool for Membrane Permeability Screening* / J. D. Irvine, L. Takahashi, K. Lockhart [et al.] // J. Pharm. Sci. — 1999. — Vol. 88. — P. 28-33.

7. *Hayduk W. Prediction of Diffusion Coefficients for Nonelectrolytes in Dilute Aqueous Solutions* / W. Hayduk, H. Laudie // American Institute of Chemical Engineers J. — 1994. — Vol. 20. — P. 611.

8. *Gastro Plus. Product of Simulations Plus, Inc.* [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.simulationsplus.com>

9. *Головенко М. Я. Фізіологічні моделі біодоступності лікарських засобів, що ґрунтуються на механізмах їх всмоктування* / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк // Журнал Академії медичних наук. — 2009. — № 1. — С. 32-49.

10. *Головенко М. Я. Концепція «вікно всмоктування» в загальній фармацевтичній стратегії* / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк // Вісник фармакології та фармації. — 2008. — № 3. — С. 43-49.

УДК 547.745

Ю. І. Губський<sup>1</sup>, О. В. Вельчинська<sup>1</sup>, А. Б. Драпайло<sup>2</sup>, В. В. Вільчинська<sup>1</sup>

## ХІМІЯ N-ЗАМІЩЕНИХ МАЛЕЇНІМІДІВ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЇХ НОВИХ ПОХІДНИХ

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ,

<sup>2</sup>Інститут органічної хімії НАН України, Київ

У науковому світі інтенсивно досліджуються біологічно активні сполуки, що містять фрагмент молекули насиченого або ненасиченого циклічного іміду

і можуть стати основою нових лікарських засобів (рис. 1).

Дані вітчизняних і зарубіжних науковців свідчать про залежність і спрямованість фізіо-

логічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1; 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анксиолітичним типом дії (рис. 2,



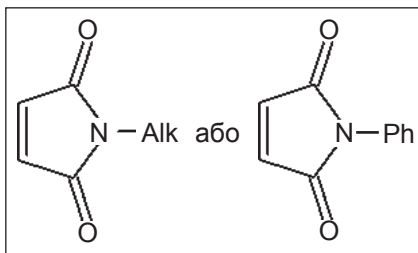


Рис. 1

а; б), що впливають на пост-синаптичні рецептори (рис. 2, в); психотропні агенти (рис. 2, г) та з іншими типами дії.

Зацікавленість цим класом сполук як потенційним джерелом протиепілептичних препаратів виникла після експериментальних досліджень [3]. N-вмісні гетероциклічні сполуки менш нуклеофільні, порівняно з аліфатичними й ароматичними амінами, але їх нуклеофільність достатня для здійснення реакції Міхаєла [4].

При взаємодії малеїнімідів із заміщеним бензолом за наявності сірчаної кислоти або сірчаної та фосфорної кислот можливе отримання N-арилмалеїнімідів зі збереженням або розкриттям циклу малеїніміду (рис. 3) [5].

Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання молекул ароматичних сполук з активною меркаптогрупою до N-заміщеного малеїніміду можливе утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною, а також антимікробною дією [1; 8; 9].

Раніше авторами були синтезовані нові гетероциклічні похідні сукцинімідів шляхом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку молекули малеїніміду амініотіоурацилів [6; 7].

Даний метод синтезу нових сукцинімідів перенесено нами на ароматичні сполуки з меркаптогрупою, а саме 2-меркаптобензойну кислоту.

На відміну від імідів насичених дикарбонових кислот, іміди ненасичених дикарбонових кислот мають у складі молекули активований двома карбоніль-

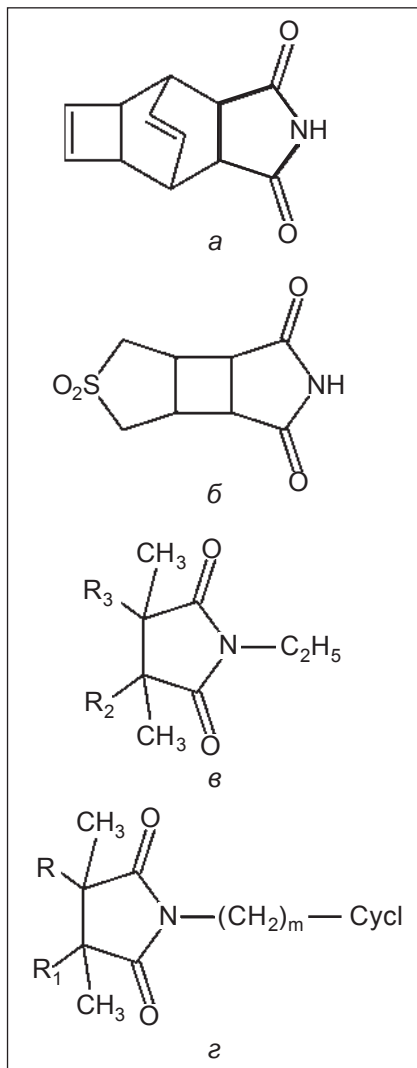


Рис. 2

ними групами подвійний зв'язок, який здатен за певних умов 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

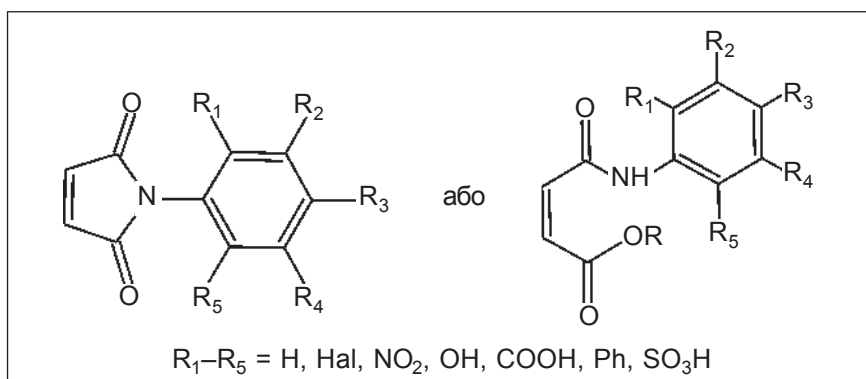


Рис. 3

зв'язку знаходиться значний за величиною позитивний заряд (рис. 4).

Типовим прикладом нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку є взаємодія N-заміщеного малеїніміду з 2-меркаптобензойною кислотою.

**Мета** даної роботи полягає у хімічній модифікації молекул N-заміщених малеїнімідів із подальшим вивченням біологічної активності їх нових синтезованих похідних, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклів на основі N-заміщених малеїнімідів і 2-меркаптобензойної кислоти, досліджена токсичність синтезованих сполук.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали: нові гетероциклічні похідні, синтезовані на основі N-заміщених малеїнімідів і 2-меркаптобензойної кислоти. Абсолютні розчинники одержують таким способом: бензол, піридин переганяють у вакуумі. Гексан, етанол переганяють простою перегонкою, сушать над сульфатом магнію безводним.

Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2:1. На газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Німеччина) проводять ГРХ. Записують ІЧ-спектри на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Німеччи-



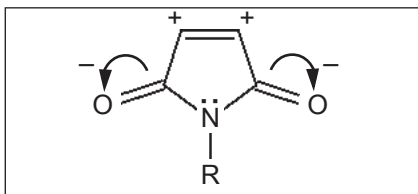


Рис. 4

на). Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР записують на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Швейцарія), "Varian T-60" (виробник "Varian", США) з робочою частотою 200–132 МГц у DMSO- $d_6$  із використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

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 °С і перемішуванні 4 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають розчином етилового спирту у воді (1:1), безводним бензолом, фільтрують, сушать у вакуумі водоструминного насоса. 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 %). Тпл 130–133 °С. Знайдено, %: С 56,29; Н 3,28; N 4,02.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{ClS}$ . Обчислено, %: С 56,43; Н 3,34; N 3,87. ІЧ-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 550–850 (C–Cl); 600–900 (C–H, Ph); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O).  $^1\text{H}$  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., 2 Ph, 8H); 10,0–13,0 (с., COOH, 1H).

Аналогічно синтезують сполуки: 2-(*N*-ортотрифторметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (**II**), 2-(*N*-параморфолинофенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (**III**), 2-(*N*-параметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (**IV**) із еквімолярних кількостей відпові-

дних *N*-заміщених малеїнімідів та 2-меркаптобензойної кислоти. Сполука **II** — кристалічний порошок жовтого забарвлення. Вихід 0,42 г (45 %). Тпл. 142–145 °С. Знайдено, %: С 54,88; Н 3,08; N 3,82.  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{F}_3\text{S}$ . Обчислено, %: С 54,69; Н 3,05; N 3,54. ІЧ-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 730–950 (C–F); 600–900 (C–H, Ph); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O).  $^1\text{H}$  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., 2 Ph, 8H); 10,0–13,0 (с., COOH, 1H).

Сполука **III** — кристалічний порошок жовтого забарвлення. Вихід 0,50 г (52 %). Тпл. 125–128 °С. Знайдено, %: С 61,10; Н 4,69; N 6,82;  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ . Обчислено, %: С 61,15; Н 4,88; N 6,79. ІЧ-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 600–900 (C–H, Ph); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O).  $^1\text{H}$  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 Ph, 8H); 8,5–9,12 (м., Morf., 8H); 10,4–12,77 (с., COOH, 1H).

Сполука **IV** — кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення. Вихід 0,30 г (38 %). Тпл 135–138 °С. Знайдено, %: С 63,13; Н 4,28; N 4,07;  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ . Обчислено, %: С 63,33; Н 4,4; N 4,10. ІЧ-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 600–900 (C–H, Ph); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O); 2910–2930 ( $\text{CH}_3$ –Ph).  $^1\text{H}$  ЯМР: 2,2–2,4 (т.,  $\text{CH}_3$ , 3H); 2,6–2,85 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,9–4,12 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,0–7,65 (д. д., д. д., 2 Ph, 8H); 10,0–13,0 (с., COOH, 1H).

Для визначення середньотоксичної дози ЛД<sub>50</sub> синтезованих сполук **I–IV** використовують експрес-метод В. Б. Прозоровського [10]. Дослідження

проводять на білих нелінійних мишах-самцях масою (22,0 ± ±2,0) г; шлях уведення — підшкірний.

Результати досліду обраховують у альтернативній формі на 14-ту добу після введення. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук у літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил.

### Результати дослідження та їх обговорення

За новим, розробленим нами, методом синтезу в результаті нуклеофільного приєднання по подвійному зв'язку *N*-заміщеного малеїніміду до 2-меркаптобензойної кислоти, у системі розчинників (бензол–піридин) при температурі 60–80 °С та перемішуванні реакційної суміші від 3 до 7 год із подальшою обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) і безводним бензолом, фільтруванням, сушінням у вакуумі водоструминного насоса, синтезовано оригінальні похідні *N*-заміщених малеїнімідів **I–IV** (рис. 5).

Позитивними рисами описаного методу синтезу є легкість його проведення та простота обробки кінцевих продуктів. Варіювання умов проведення реакцій і внесення змін до методик синтезу, а саме обробка продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) і безводним бензолом, дозволили збільшити практичний вихід сполук **I–IV** до 52 %.

УФ-спектри сполук **I–IV** характеризуються наявністю  $\lambda_{\text{max}}$  при 242 нм. Водночас УФ-спектр стандартної речовини (сукцин-

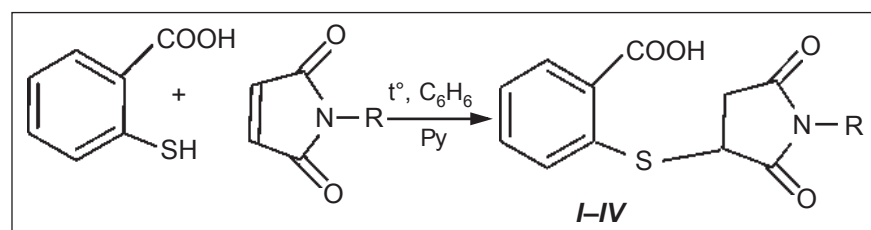


Рис. 5. Похідні *N*-заміщених малеїнімідів і 2-меркаптобензойної кислоти: R = -PhCl (орто-) (**I**), PhCF<sub>3</sub> (орто-) (**II**), PhMorf (пара-) (**III**), PhCH<sub>3</sub> (пара-) (**IV**)





іміду) відрізняється наявністю інтенсивної смуги при 207 нм і малоінтенсивної смуги при 243 нм (за рахунок спряження груп С=О,  $\pi$ -електронів гетероатома азоту).

В ІЧ-спектрах сполук I–IV в області 600–900  $\text{cm}^{-1}$  спостерігаються інтенсивні смуги непласких деформаційних коливань С–Н ароматичних кілець, тим часом як валентні коливання С–С зв'язків бензольних ядер при 1585–1600  $\text{cm}^{-1}$  і 1400–1500  $\text{cm}^{-1}$  ідентифікувати неможливо, оскільки дані області спектра близькі до коливань зв'язку С=C, >N–H групи. В ІЧ-спектрах сполук I–IV смуги  $d_{N-R}$  спостерігаються в області 1470, 1495  $\text{cm}^{-1}$ . Валентні коливання карбонільних груп С=О сполук I–IV проявляються високоінтенсивним максимумом в області 1680–1750  $\text{cm}^{-1}$  (дві смуги) і є найбільш характеристичними, тому що інші смуги в даній області практично відсутні.

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР сполук I–IV мають сигнали у вигляді дублетів при 7,0–7,89 м. д., що відповідають протонам ароматичних кілець, сигнали у вигляді дублету при 2,38–2,85 м. д., які відповідають двом протонам молекули сукциніміду в четвертому положенні, сигнали у вигляді триплету при 3,83–4,16 м. д., які відповідають протону молекули сукциніміду в третьому положенні. Положення сигналів від протона карбоксильної групи відповідають теоретичному значенню і спостерігаються в інтервалі від 10,0 до 13,0 м. д.

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук I–IV — гостроти токсичності показало, що сполуки I–IV належать до малотоксичних: значення їх  $\text{LD}_{50}$  знаходяться в інтервалі від 560 до 1400 мг/кг. У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1–2 год, блювання. Препарат порівняння 5-фторурацил належить до малотоксичних сполук і характеризується таким значенням токсичності:  $\text{LD}_{50}$  5-фторурацилу становить 375 мг/кг. Отже, ток-

Таблиця  
Параметри токсичності  
сполук I–IV порівняно  
з 5-фторурацилом

Сполука	$\text{LD}_{50}$ , мг/кг
Сполука I	750
Сполука II	560
Сполука III	1400
Сполука IV	890
5-фторурацил (контроль)	375

сичність сполук I–IV нижча за токсичність 5-фторурацилу у 1,49–3,73 рази (таблиця).

Таким чином, можна зробити висновок, що нові синтезовані похідні N-заміщених малеїнімідів I–IV із потенційною біологічною активністю належать до малотоксичних сполук із 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 по подвійному зв'язку N-заміщеного малеїніміду до 2-меркаптобензойної кислоти в системі розчинників (бензол-піридин) при температурі 60–80 °С і перемішуванні реакційної суміші від 3 до 7 год із подальшою обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1:1) і безводним бензолом, фільтруванням, сушінням у вакуумі водоструминного насоса, синтезовано оригінальні похідні N-заміщених малеїнімідів.

2. Будову та склад синтезованих сполук — похідних N-заміщених малеїнімідів підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність — методами тонкошарової та газорідинної хроматографії.

3. Встановлено, що синтезовані похідні N-заміщених малеїнімідів належать до малоток-

сичних: значення їх  $\text{LD}_{50}$  знаходяться в інтервалі від 560 до 1400 мг/кг, що нижче токсичності препарату порівняння 5-фторурацилу у 1,49–3,73 рази ( $\text{LD}_{50}$  5-фторурацилу становить 375 мг/кг).

4. Нові синтезовані похідні N-заміщених малеїнімідів із потенційною біологічною активністю належать до малотоксичних сполук із фармакофорними групами і можуть бути перспективними у розробці потенційних лікарських засобів для лікування людини.

### ЛІТЕРАТУРА

- Magid Abou — Gharbia, Usha R. Patel [et al.] // J. Med. Chem. — 1988. — Vol.31, N 7. — P.1382-1385.
- Richards M. N. (Merrel D., Res. Inst. 67084, Strasbourg, Fr.) / M. N. Richards // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1990. — Vol. 255 (1). — P. 83-89.
- Amagat P. Traite de Chemie Organique / P. Amagat. — 1941. — Vol. 13. — P. 502-521.
- Fehling N. // Ann. — 1844. — Vol. 49. — P. 198.
- Bunge // Ann. Suppl. — 1870. — Vol. 7. — P.118.
- Пат. 18825 Україна. МПК С07D239/553, А61К33/16.С07С 21/00. 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 (Україна); заявл. 09.06.06; опубл. 15.11.06, Бюл. № 11. — 8 с.
- Пат. 18096 Україна. МПК С07D239/553, А61К33/16.С07С 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.
- M. Farcaslu R. Istratolu // Rev. Roum. Chim. — 1970. — Vol. 15, N 12, 253.
- J. Massayasu, J. Ebashi, T. Tki-gawo // Eur. Pat. Appl. Ep 507,348 — (Cl.C12N9/02), 07.Oct.1992, Jp. Appl. 91/102,023,05. Apr. 1991 // Chem. Abstr. — 1993. — Vol.118, 55129j.
- Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, В. П. Прозоровский, В. М. Демченко // Фармакология та токсикология. — 1978. — Т. 41, № 4. — С. 407-509.

