

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГАВРИЛЮК
Ольга Василівна

УДК: 547.789:542.91

СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
α, ω-БІС (ТІАЗОЛІДИН-2,4-ДІОН-3-ІЛ) АЛКАНІВ

05
15.00.02 — фармацевтична хімія та фармакогнозія

А в т о р е ф е р а т

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Львів — 1997

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського державного медичного університету.

Науковий керівник —

заслужений працівник Вищої школи України,
доктор фармацевтичних наук,
професор **ЗИМЕНКОВСЬКИЙ Б.С.**,
Львівський державний медичний університет,
завідувач кафедрою фармацевтичної,
органічної та біоорганічної хімії

Науковий консультант — кандидат фармацевтичних наук,
доцент **ОРЛИНСЬКИЙ М.М.**,

Львівський державний медичний університет,
доцент кафедри фармацевтичної,
органічної та біоорганічної хімії

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук,
професор **ГАНІТКЕВИЧ М.Й.**,
Державний університет "Львівська політехніка",
професор кафедри загальної хімії;
доктор хімічних наук,
професор **ГАНУЩАК М.І.**,

Львівський державний університет ім. І.Франка,
завідувач кафедрою органічної хімії

Провідна установа — кафедра органічної хімії Української
фармацевтичної академії (м.Харків)

Захист відбудеться 19 грудня 1997 р. о 10 год на
засіданні спеціалізованої вченої ради К 04.19.05 у Львівському
державному медичному університеті (290010, МСП, м.Львів, вул.
Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці універси-
тету за адресою: м.Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий 18 листопада 1997 р.

Вчений секретар
спеціалізованої ради К 04.19.05
доцент

ГАСЮК Г.Д.

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00751630 (M)

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Цілеспрямований пошук нових фізіологічно активних сполук є одним із важливих завдань фармації.

Найбільша кількість ефективних лікарських препаратів, що знаходять сьогодні застосування є гетероциклічними сполуками і, зокрема, такі, що містять у своїй структурі тiazолідинове кільце: пеніцилін, іміфос, етазолін, лейкоген та інші. В останні роки завдяки роботам багатьох науковців серед цих сполук виявлено стимулятори росту рослин, пестициди, антиоксиданти, чутливі аналітичні реактиви, сенсibiliзатори для кольорової фотографії і ін.

Значні успіхи досягнуті в хімії і фармакології похідних тiazолідину відкривають ще більші перспективи в пошуку серед них речовин з високою біологічною активністю та низькою токсичністю і особливо актуальними є дослідження взаємозв'язку "структура—дія" серед біциклічних неконденсованих тiazолідинів-2.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом проблеми "Фармація" МОЗ України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Львівського державного медичного університету (№ державної реєстрації 0197U000589, шифр теми — ІН 10.06.000.1.96).

Мета і завдання дослідження. Метою даної праці є систематичне дослідження хімії біциклічних неконденсованих тiazолідин-2,4-діонів з алкіленовими містками, пошук серед них нових ефективних, нетоксичних речовин і подальше вивчення взаємозв'язку "структура—дія" як теоретичної основи для цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні **завдання:**

- удосконалити існуючі або опрацювати нові методики синтезу α, ω -біс(тiazолідин-2,4-діон-3-іл)алканів;
- вивчити склад, будову і дослідити фізико-хімічні властивості новосинтезованих сполук;
- дослідити реакційну здатність синтезованих α, ω -біс(тiazолідин-2,4-діон-3-іл)алканів, зокрема по положеннях 4 і 5.
- вивчити біологічну активність добутих нами сполук, виявити серед них найбільш фізіологічно активні і дослідити

ЛНБ ім. В. Стефанька
АН України

можливі закономірності взаємозв'язку "структура-дія" для подальшого цілеспрямованого синтезу.

Наукова новизна одержаних результатів:

— розроблені методики синтезу, вивчені хімічні перетворення і біологічна активність сполук ряду α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів:

— опрацьовано новий метод синтезу α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів шляхом десульфуровання α,ω -біс(2-тіоксотіазолідин-4-он-3-іл)алканів водним розчином монохлороцтової кислоти;

— вперше на основі α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів добуто неописані у літературі 64 сполуки, що є їх 4-тіоксо- та 4-імінопохідними;

— встановлено, що α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алкани у реакціях конденсації з оксосполуками утворюють не лише ділідензаміщені та несиметричні монолідензаміщені, але й монозаміщені сполуки макроциклічної структури;

— встановлено, що α,ω -біс(семікарбазидо-4)алкани, добуті при гідразинолізі α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів не піддаються ацилюванню складними ефірами дикарбонових кислот;

— знайдено нові похідні тіазолідинів, які виявляють високу біологічну активність, і одержано дані про взаємозв'язок між їх хімічною будовою і біологічною активністю;

— новизна представленої роботи підтверджена повитивним рішенням на видачу патенту України.

Практичне значення одержаних результатів. Представлений у роботі експериментальний матеріал є новим у ділянці синтезу біциклічних неконденсованих тіазолідонів-2, з'єднаних поліметиленовими містками. Проведено систематичне дослідження синтезованих нами вперше сполук, що важливо для теорії і практики органічного синтезу. Виявлені перспективні біологічно активні сполуки і встановлені деякі закономірності взаємозв'язку їх структури і дії.

Одержані результати використовуються при виконанні цільових програм у наукових дослідженнях і навчальному процесі Львівського державного медичного університету, Української фармац. втичної академії та Запорізького медичного університету (акти впровадження).

Особистий внесок здобувача. Синтезовано 64 нові сполуки, вивчена їх будова, склад, реакційна здатність та деякі фізико-хімічні та біологічні властивості. Опрацьовано новий метод синтезу α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів шляхом десуль-

фування α, ω -біс(2-тіоксотіазолідин-4-он-3-іл)алканів. Вивчені УФ-, ІЧ- та ПМР-спектри синтезованих сполук, що дало змогу підтвердити їх хімічну структуру. Дана інтерпретація окремих спектральних характеристик, які можуть бути використані в подальшому як для ідентифікації, так і для кількісного їх визначення. Вивчення біологічної активності 30 одержаних сполук дозволило виявити широкий спектр їх фармакологічної дії при низькій токсичності і запатентувати одну з речовин на предмет нового нейролептичного засобу. Встановлені окремі закономірності в ланцюгу одержаних сполук, що підтверджують взаємозв'язок між структурою і фармакологічною дією.

Апробація та публікація результатів досліджень. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на республіканській науково-практичній конференції "Сучасні проблеми фармації" (Харків, 1994); науковій конференції "Проблеми органічного синтезу" (Львів, 1994); міжрегіональній науково-практичній конференції "Актуальні питання фармацевтичної науки та практики" (Запоріжжя, 1995); XVII Українській конференції з органічної хімії (Харків, 1995); пленарному засіданні, присвяченому 100-річчю кафедри фізіології Львівського медичного інституту (Львів, 1995); науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю Української фармацевтичної академії, "Досягнення сучасної фармації — в медичну практику" (Харків, 1996).

Основний зміст дисертації відображено у 11 працях та в одному патенті України.

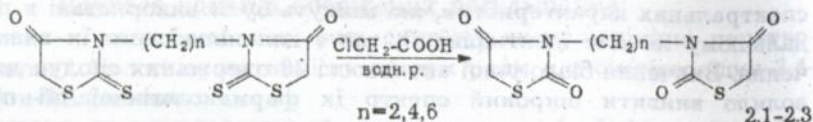
Структура і обсяг роботи. Дисертаційна робота викладена на 159 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, 5 розділів, висновків списку використаних літературних джерел, який включає 158 найменувань, у тому числі 47 зарубіжних авторів, і додатків. Робота ілюстрована 13 таблицями (14 стор.), 5 фотографіями (2 стор.) і 40 рисунками (29 стор.).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

1. Синтез, деякі перетворення та властивості α, ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів

Біциклічні неконденсовані тіазолідин-2,4-діони є маловивченими сполуками і тому для їх одержання нами був опрацьований метод синтезу α, ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів де-

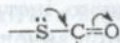
сульфування біциклічних неконденсованих 2-тіоксотіазолідин-4-онів водним розчином монохлороцтової кислоти:



Хімічний склад і будова синтезованих сполук встановлена за даними елементного аналізу (C,H,N,S) і підтверджена спектроскопічними методами.

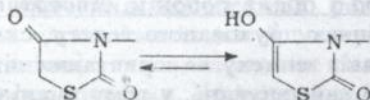
В УФ-спектрах α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів у *n*-гексані спостерігаються три максимуми вбирання. Перший при $\lambda=221-223$ нм викликаний $\pi \rightarrow \pi^*$ переходом електронів чотирьох карбонільних груп, чим і пояснюється його висока інтенсивність ($\lg \epsilon > 3,5$), другий — при $\lambda=253-258$ нм зумовлений *p*,*p*-спря-

женням електронів в амідному $-\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\oplus}{\text{C}}=\overset{\ominus}{\text{O}}$ і тіокарбонатному



хромофонах, третій — при $\lambda=280-300$ нм є результатом *p*— π^* переносу електронів в карбонільних групах.

У полярних розчинниках третій максимум вбирання батохромно зсунутий на ~ 50 нм, що пояснюється домінуванням евольної форми, яка має подовжений ланцюг спряження:

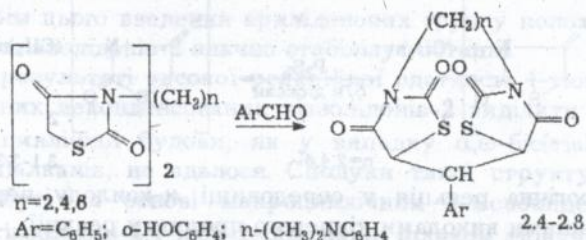


В ІЧ-спектрах α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів спостерігаються смуги вбирання при $1760-1680$ cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$), $1350-1330$ cm^{-1} ($\nu\text{C}-\text{N}$), $2970-2940$ cm^{-1} ($\nu_{\text{as}}\text{CH}_2$), $2880-2870$ cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}\text{CH}_2$), $690-680$ cm^{-1} ($\nu\text{C}-\text{S}$).

В ПМР-спектрах синтезованих сполук проявляються сигнали протонів при $\delta=1,21$; $1,45$; $3,45$ і $4,17$ м.ч.

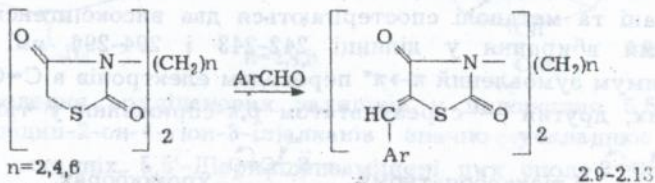
З літератури відомо, що тіазолідини-4 мають підвищену СН-кислотність у положенні 5 і тому вступають у реакцію конденсації з оксосолюками. У зв'язку з цим нами були досліджені α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алкани і встановлено, що у цьому випадку можуть утворюватися як моно-, правдоподібно макро-

циклічної структури, так і діліденпохідні. Вивчалися впливи таких факторів як довжина алкіленового містка, каталізатор, реакційне середовище і природа карбонільних реагентів на будову продукту реакції. Виявлено, що у середовищі малополярного розчинника переважає утворення моноіліденпохідного макрогетероциклічної структури. Такому напрямку реакції також сприяє видовження алкіленового містка ($n=6$):



Подальша конденсація з надвишком оксополук до діліденпохідних не приводить.

З метою добування 5,5'-діліденпохідних конденсацію проводили у більш полярному розчиннику при значному надвишку реагенту:



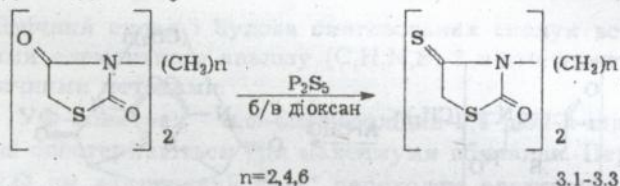
$Ar=o-HOC_6H_4; n-(CH_3)_2NC_6H_4; m,n-(H_3CO)_2C_6H_3; n=O_2NC_6H_4; \text{ізатиніл}$

Підтвердженням утворення моно- і діліденпохідних є спектрометричні дослідження. Зокрема, для діліденпохідних у зв'язку із подовженням ланцюга спряження спостерігається батохромне зміщення другого максимуму вбирання (~ 20 нм) у порівнянні з моноіліденпохідними.

В ІЧ-спектрах 5-іліденпохідних α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів спостерігаються ті ж смуги вбирання, що і у вихідних, і додаються $\nu C=C$ ароматичного циклу при 1630-1620, 1595-1560 і 1496-1480 cm^{-1} . Для *n*-нітропохідних характерна смуга $\nu_{as}NO_2$ при 1540-1530 cm^{-1} , ν_sNO_2 при 1360-1345 cm^{-1} , а для *n*-диметиламінопохідних — $\nu N-CH_3$ при 2735-2720 cm^{-1} .

2. Синтез, деякі перетворення і властивості α,ω -біс(тіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)алканів

З метою добування α,ω -біс(тіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)алканів нами проводилась реакція тіонування відповідних бістіазолідин-2,4-діонів надвишком пентасульфиду фосфору у середовищі безводного діоксану:

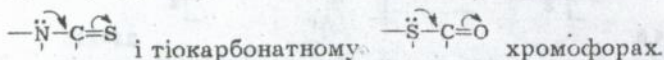


Аналогічна реакція у середовищі *m*-ксилолу перебігає із значно меншими виходами кінцевого продукту реакції.

Спроби добути α,ω -біс(тіазолідин-2,4-дитіон-3-іл)алкани за рахунок продовження часу протікання реакції і збільшення кількості пентасульфиду фосфору бажаних результатів не принесли.

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрами.

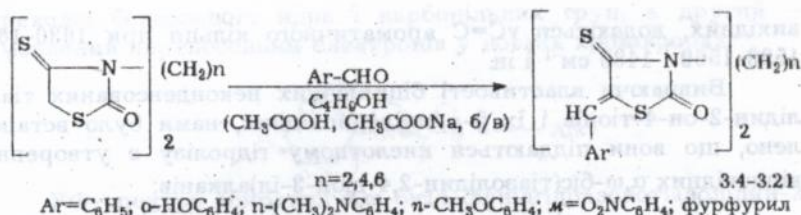
Е УФ-спектрах α,ω -біс(тіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)алканів у діоксані та метанолі спостерігаються два високоінтенсивні максимуми вбирання у ділянці 242-243 і 294-296 нм. Перший максимум зумовлений $\pi \rightarrow \pi^*$ переходом електронів в $\text{C}=\text{O}$ - і $\text{C}=\text{S}$ -групах, другий — є результатом p,π -спряження у тіоамідному



В ІЧ-спектрах α,ω -біс(тіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)алканів крім смуг вбирання, що спостерігалися у бістіазолідин-2,4-діонів, появляється смуга вбирання $\nu\text{C}=\text{S}$ при 1120-1100 cm^{-1} .

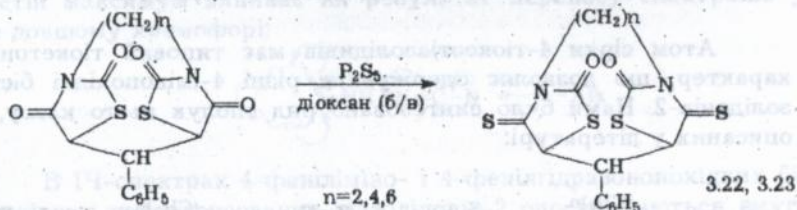
При заміні α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів атомів кисню у положенні 4 на атоми сірки характер сигналів ПМР у сполуках практично не змінюється, але супроводжується зменшенням електронної густини на протонах, що приводить до незначного зсуву сигналів у ділянку слабого поля.

Заміна атома кисню у положенні 4 α,ω -біс(тіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)алканів на атом сірки підвищує SH -кислотність метиленової групи у положенні 5, що дає змогу значно легше і з більшими виходами добувати 5-ілідензаміщені:



Крім цього введення ариліденових груп у положення 5 молекули бістазолідонів-2 значно стабілізує останні.

В результаті високої реакційної здатності 4-тіоксопохідних біциклічних неконденсованих тiazолідонів-2 виділити моноіліденопохідні циклічної будови, як у випадку α,ω-біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів, не вдалося. Сполуки такої структури можуть бути добуті на основі макроциклічних 5-моноілідензаміщених α,ω-біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів шляхом тіонування пентасульфідом фосфору у середовищі безводного діоксану:

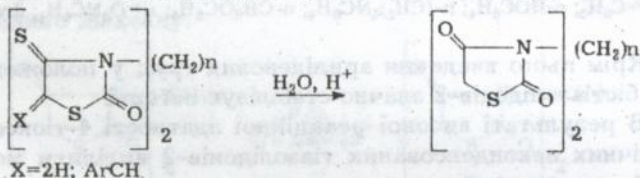


Введення ариліденових залишків у положення 5,5' α,ω-біс(тіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)алканів значно ускладнює УФ-спектри останніх. 5,5'-Діарилідензаміщені цих сполук характеризується в основному трьома, і в окремих випадках, чотирма або п'ятьма високоінтенсивними максимумами вбирання. Співставляючи результати електронних спектрів нами було встановлено, що ариліденові залишки в усіх випадках, незалежно від того, чи проявляють вони електронодонорний чи електроноакцепторний ефект, приводять до батохромного зміщення першого і другого максимумів у порівнянні з вихідними сполуками (~5 і 50-80 нм відповідно). Для моноариліденопохідних макроциклічної структури характерна наявність двох максимумів вбирання при 260-267 і 329-338 нм.

Для 5-арилідензаміщених α,ω-біс(тіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)алканів, крім попередніх смуг вбирання, характерних для

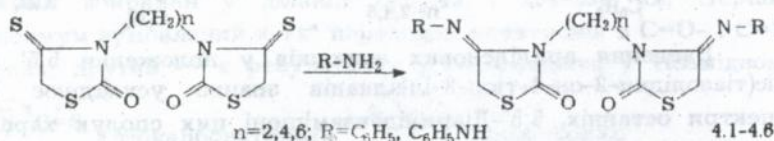
вихідних, додаються $\nu\text{C}=\text{C}$ ароматичного кільця при 1630-1605, 1590-1560 і 1480 cm^{-1} і ін.

Вивчаючи властивості біциклічних неконденсованих тiazолідин-2-он-4-тіонів і їх 5-ариліденпохідних, нами було встановлено, що вони піддаються кислотному гідролізу з утворенням відповідних α, ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів:



3. Синтез, деякі перетворення та властивості α, ω -біс(4-імінотіазолідин-2-он-3-іл)алканів

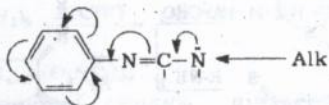
Атом сірки 4-тіоксотіазолідинів має типовий тіокетонний характер, що дозволяє одержувати різні 4-імінопохідні бістіазолідонів-2. Нами було синтезовано ряд сполук цього класу, не описаних у літературі:



Оптимальними умовами цієї реакції є нагрівання відповідних біс-4-тіоксотіазолідонів-2 в середовищі самого аміну або спирту протягом 15-30 хв. При більш довготривалому нагріванні реакційної суміші проходить деструкція молекул вихідного бістіазолідину. Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрами.

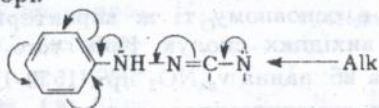
УС-спектри вбирання α, ω -біс(4-фенілімінотіазолідин-2-он-3-іл)алканів у діоксані характеризуються двома інтенсивними максимумами в ділянках 237-246 і 420-455 нм. Перший максимум можна розглядати як результат накладання смуг вбирання $\pi \rightarrow \pi^*$

переходів бензольного ядра і карбонільних груп, а другий — зумовлений перенесенням електронів у довгих хромофорах:



УФ-спектри вбирання α, ω -біс(4-фенілгідразоногіазолідин-2-он-3-іл)алканів у діоксані характеризується трьома високоінтенсивними максимумами вбирання у ділянках 240, 286-290 і 366-372 нм. Перший максимум можна розглядати як результат накладання $\pi \rightarrow \pi^*$ переходів електронів у карбонільній групі на Е-полосу залишку аніліну (λ_{max} 234 нм у спирті), другий — як результат накладання В-полоси залишку аніліну (λ_{max} 286 нм у спирті) на максимум, що є результатом р,п-спряження у

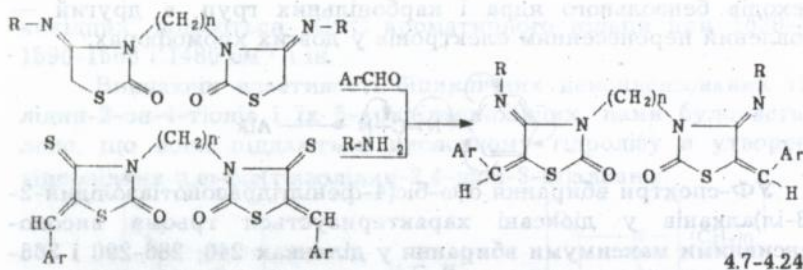
тіокарбонатному $-\text{S}-\text{C}=\text{O}$ і амідному $-\text{N}-\text{C}=\text{O}$ хромофорах. Третій максимум виникає як результат переносу електронів у ще довшому хромофорі:



В ІЧ-спектрах 4-феніліміно- і 4-фенілгідразонопохідних біциклічних неконденсованих гіазолідонів-2 спостерігаються смуги вбирання $\nu\text{C}=\text{C}$ ароматичного кільця при 1600-1590 і 1500-1440 cm^{-1} , $\nu\text{C}=\text{O}$ при 1680-1665 cm^{-1} , $\nu\text{C}=\text{N}$ при 1650-1620 cm^{-1} , $\nu\text{C}-\text{N}$ при 3390-3300 cm^{-1} , $\nu\text{N}-\text{H}$ при 3320-3315 cm^{-1} , $\nu\text{C}-\text{N}$ при 1375-1350 cm^{-1} .

Введення у положення 4 α, ω -біс(гіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів феніліміно- та фенілгідразоногруп приводить до ускладнення ПМР-спектрів, що супроводжується появою у ділянці $\delta=6,7-7,3$ м.ч. мультиплету ароматичної системи, і для фенілгідразонопохідних при $\delta=8,7$ м.ч. синглету протону, зв'язаного з атомом азоту.

На основі біс-4-іміногіазолідону-2 нами були добуті 5-ариліденопохідні, будова яких підтверджена зутрічним синтезом, проведенням шляхом недовготривалого кип'ятіння відповідних α, ω -біс(5-ариліденгіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)алканів з ариламинами або арилгідразинами у бутанолі:



$n=2,4,6$; $R=C_6H_5$; C_6H_5NH

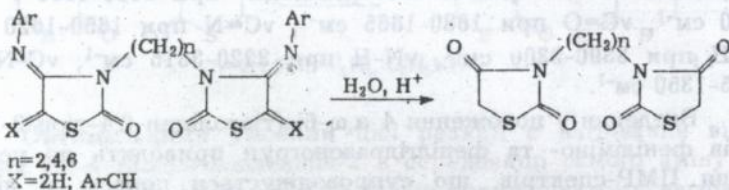
$Ar=C_6H_5$; $n-(CH_3)_2NC_6H_4$; $m-O_2NC_6H_4$; $o-HOC_6H_4$; $p-CH_3OC_6H_4$; фурфурил

Структура 5-ілідензаміщених 4-імінопохідних тiazолідону-2 підтверджена даними елементного аналізу, зустрічним синтезом, УФ- та ІЧ-спектрами.

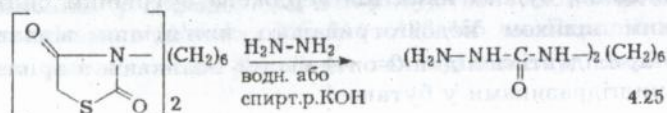
Введення ариліденових залишків в молекули біс-4-іміноthiazолідону-2 приводить до появи в УФ-області ще одного максимуму вбирання між першим і другим — вихідних речовин.

В ІЧ-спектрах 5-ариліденопохідних вищеописаних сполук спостерігаються в основному ті ж характеристичні смуги вбирання, що й у вихідних сполук. Крім того, для нітропохідних характерна смуга вб: рання $\nu_{as}NO_2$ при $1530-1515\text{ см}^{-1}$, ν_sNO_2 при 1330 см^{-1} , а для *n*-диметиламінопохідних — $\nu N-CH_3$ при 1730 см^{-1} .

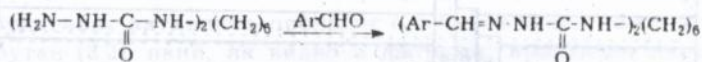
4-Імінопохідні біциклічних неконденсованих тiazолідонів-2 та їх 5-арилідензаміщені достатньо легко гідролізують при нагріванні у розчинах мінеральних кислот, що підтверджує їх будову:



Нами досліджувалась реакція гідразінолізу для α,ω -біс(тіазол-2-дин-2,4-діон-3-іл)алканів, в результаті якої утворювалися симетричні алкіленбіссемікарбазиди зокрема симетричний семікарбазид з гексаметиленовим містком. Ця сполука була синтезована нами за схемою:



Нами проводилась конденсація α, ζ -біс(семікарбазидо-4)гексану з ароматичними альдегідами:



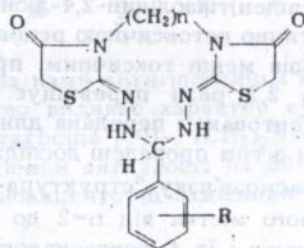
$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$; $p\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $m\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, УФ- та ІЧ-спектрами.

При конденсації α, ω -біс(тіосемікарбазидо-4)алканів з еквімолярними кількостями оксосполук за певних умов утворюються макрогетеросполуки — дитіонгексаазазациклоалкани. Спроби добути аналогічні сполуки на основі α, ζ -біс(семікарбазидо-4)гексану не увінчалися успіхом.

Відомо, що реакції S_N між складними ефірами карбонних кислот і похідними амоніаку та гідразину протікають достатньо легко і за м'яких умов з утворенням макроциклів. Аналогічні реакції вивчались нами між діетилмалонатом та його похідними і симетричним α, ζ -біс(семікарбазидо-4)гексану за різних умов, але бажаних результатів не принесли.

Крім того, нами була проведена реакція α, ζ -біс(тіосемікарбазидо-4)гексану з монохлороцтовою кислотою, що призвела до утворення незаміщеного α, ζ -біс(2-гідразонотіазолідин-4-он-3-іл)гексану, який при конденсації з оксосполуками утворює макрогетероциклічні системи наступної структури:



4. Біологічна активність синтезованих сполук

Для вивчення біологічної активності нами було передано на кафедру фармакології та мікробіології Запорізького медичного університету більше 30 синтезованих вперше речовин. Всі сполуки були досліджені на токсичність, протимікробну, анальгетичну, протизапальну, нейролептичну та антигіпоксичну дію.

Дослідження показали, що більшість сполук — малотоксичні, а 3 сполуки — практично нетоксичні і результати цих досліджень у вигляді діаграми представлені на рис.1.



Рис.1.

Більшість сполук в різній мірі проявляють нейролептичну активність. Особливий інтерес викликає α, ζ -біс[5-(диметиламінобензиліден)тіазолідин-2,4-діон-3-іл]гексан (2.12), який будучи практично нетоксичною речовиною, а в порівнянні з аміназином в 28 разів менш токсичним, проявляє високу нейролептичну дію, що в 2,2 рази перевищує таку ж аміназину. Дана сполука запатентована і передана для проведення остаточних досліджень. Разом з тим проведені дослідження підтверджують деякі елементи взаємозв'язку "структура-дія", оскільки з подовженням алкіленового містка від $n=2$ до $n=6$ в α, ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів і їх 4-тіоксоаналогів спостерігається посилення нейролептичної активності.

Для дослідження протизапальної дії добутих речовин використовувалась формалінова модель запального набряку лапки щура. Порівняння протизапальної дії досліджуваних речовин з відомими лікарськими препаратами — вольгареном, бутадіоном, індометацином — в динаміці показало, що вже через годину після введення сполука 3.2 майже у 2 рази, а сполука 2.2 — у 1.5 рази, більш ефективно діє, ніж бутадіон і індометацин та аналогічно (2.2) або на 20% ефективніше (3.2) від вольгарену. Через 3 години після введення сполуки 3.2, 2.10, 2.11 діють ефективніше від бутадіону та індометацину, а в порівнянні з вольгареном — лише сполука 2.2 має на 10% слабшу протизапальну дію. На 5-ту годину всі сполуки ефективніші від бу-

тадіону, але діють слабше, ніж індометацин, а ефект дії сполук 2.10, 2.11 більший від вольтарену (див. рис.2). Високу антиексудативну активність проявляє α, δ -біс(тіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)бутан (3.2), який, як видно з діаграми, практично перевищує ефективність дії відомих засобів, які ми використовували для порівняння.

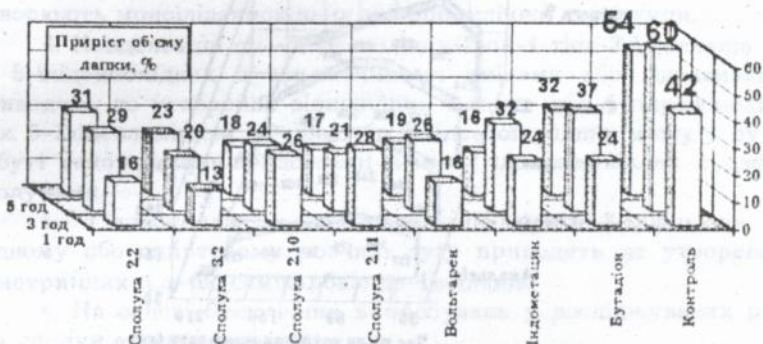


Рис.2.

Привертає увагу досліджувана нами антигіпоксична активність нових сполук, на яку суттєво впливає характер субституенту в положенні 5. Донори електронів [ОН-, (CH₃)₂N-групи] зумовлюють перевагу в антигіпоксичній активності на 50-65% в порівнянні з гутиміном, а електроніоакцепторні замісники (NO₂-група) посилюють цю дію на 35%.

Дослідження протимікробної активності синтезованих нами речовин були проведені з використанням штамів бацил антракоїду, кишкової та синьогнійної паличок, стафілококу золотистого та дріжджеподібного грибка. При цьому ми не спостерігали особливого ефекту протимікробної дії, але звернули увагу на те, що такий ефект значно посилюється якщо в сполуках введено арилгідрозгрупу в положення 4.

Вивчення анальгетичної дії проводили на білих мишах визначенням болювого порогу в динаміці після введення досліджуваних речовин. Препаратом порівняння був використаний анальгін. Найбільш суттєві зміни анальгетичної дії були помічені лише у трьох сполук, а саме, 3.3, 3.1 і 2.1. тому тільки ці результати у вигляді діаграми приведені на рис.3. Очевидним є факт більш ефективного знечуження, викликаного дослід-

жуваними речовинами на всіх відрізках часу — від 30 до 210 хвилин. Разом з тим, спостерігається дуже швидка дія препарату 3.3, яка вже через 30 хв. в 1,5 рази сильніша від такої у анальгін, а ефект знечулення значно довший, ніж у анальгін і навіть через 210 хв. він сильніший, ніж його має анальгін в точці максимуму, тобто між першою і другою годиною після введення.

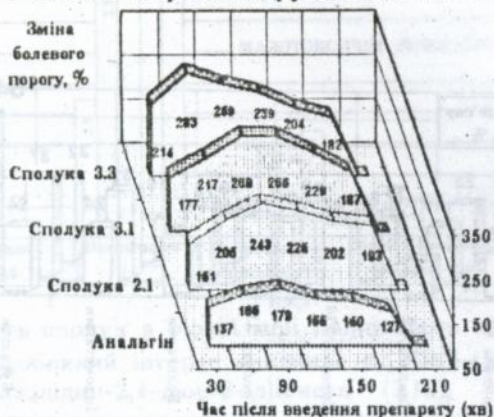


Рис.3.

Враховуючи те, що ефект знечулення досягає свого максимуму у всіх трьох сполук в різні часові проміжки і тривалість стабільного ефекту дії теж різна, тому всі три досліджувані сполуки являються перспективними в залежності від мети і потреби в швидкому чи тривалому знеболенні. Таким чином, найбільш цікавими в цьому відношенні із 30 досліджуваних нами сполук є α, ω -біс(тіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)алкани ($n=2,6$) і α, β -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)етан.

В цілому проведені біологічні дослідження показали, що серед вперше синтезованих нами речовин, які мають малу токсичність і високу фармакологічну активність, окремі сполуки являються потенціальними лікарськими препаратами з відповідною фармакологічною дією.

ВИСНОВКИ

1. Десульфування α, ω -біс(тіазолідин-4-он-2-тіон-3-іл)алканів водним розчином монохлороцтової кислоти приводить до відповідних α, ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів, а тіонуванням α, ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів пентасульфідом фосфору у середовищі безводного діоксану можуть бути добуті α, ω -біс(тіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)алкани.

2. α, ω -Біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алкани вступають у реакцію конденсації з оксосполуками з утворенням відповідних 5,5'-лідензаміщених. В окремих випадках реакція протікає з утворенням моноліденпохідних макроциклічної структури.

3. Введення у структуру молекул, у положення 4, атомів сірки значно підвищує реакційну здатність α, ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів як по положенню 4, так і по положенню 5. α, ω -Біс(тіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)алкани у реакціях конденсації не утворюють моноліденпохідних макроциклічної структури.

4. Конденсація α, ω -біс(тіазолідин-2-он-4-тіон-3-іл)алканів та їх 5-ліденпохідних з ароматичними амінами або гідразинами приводить до утворення відповідних 4-іміно- або 4-гідразопохідних. 5-лідензаміщені 4-іміно- або 4-гідразопохідних можуть бути добуті також і при конденсації 4-іміно(гідразо)похідних з оксосполуками.

5. Гідразиноліз α, ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів у водному або спиртовому розчині лугу приводить до утворення симетричних α, ω -біс(семікарбазидо-4)алканів.

6. На основі біологічних випробувань у досліджуваних рядах сполук встановлено, що:

— α, ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алкани і їх 4-тіоксопохідні мають виражену нейролептичну, анальгетичну і протизапальну дію, яка посилюється з подовженням алкіленового містка від $n=2$ до $n=6$; для вказаних сполук протимікробна дія виражена слабо;

— заміна атомів кисню у положенні 4 на атоми сірки у α, ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів приводить до посилення протизапальної дії і послаблення нейролептичної;

— помірна протимікробна і фунгіцидна активність виявлена у 4-фенілімінопохідних. Введення ариліденових залишків у положення 5, а також подовження алкіленового містка не приводять до зміни активності;

— протимікробна і фунгіцидна активність посилюється при введенні у положення 4 фенілгідрозгрупи.

7. Вивчено фізико-хімічні властивості і проведено УФ-, ІЧ- та ПМР-спектральні дослідження α, ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів, їх 4- і 5-похідних.

Основний зміст роботи викладений у наступних публікаціях:

1. Орлинський М.М., Зіменковський Б.С., Гаврилюк О.В. 1,6-Біс[5-(n -диметиламінобензиліден)тіазолідин-2,4-діон-3-іл]гексан, який проявляє нейролептичну і антигіпоксичну дію /Рішення

- про видачу патенту на винахід 05.06.1997 р. Заявка № 95073560.- Київ, 1997.
2. Зіменковський Б.С., Орлинський М.М., Гаврилюк О.В. Синтез, деякі перетворення та властивості біциклічних неконденсованих алкілен(арілен)-біс(тіазолідиндіонів-2,4) // Фармац. журнал.-1997.-№4.- С. 57-60.
 3. Гаврилюк О.В. Пошук оптимальних умов синтезу 5-ліденпохідних біциклічних неконденсованих тіазолідонів-2 // Фармац. журнал.- 1997.-№6.
 4. Орлинський М.М., Зіменковський Б.С., Гаврилюк О.В., Паращук З.Я. Біологічна активність в ряду неконденсованих тіазолідонів-2 та 1,3-тіазанонів-2// Тез.доп. наук.-практ. конф. "Сучасні пробл.фармації".- Харків, 1994.- С.295.
 5. Дутка Н.М., Гаврилюк О.В., Синтез і деякі властивості 4-тіон- та 4-хлоропохідних 2-R-азіно-3- α -нафтил-тіазолідону-4// Тез. доп. наук.-практ. конф."Сучасні пробл.фармації".-Харків, 1994.- С.22.
 6. Гаврилюк О.В., Зіменковський Б.С., Орлинський М.М. Вивчення умов синтезу макрогетероциклічних систем на основі діетилмалонату і симетричних алкілен-біс(тіосемікарбазидів)//Тез. доп.наук.конф."Проблеми органічного синтезу"-Львів,1994.-С.49.
 7. Зіменковський Б.С.,Орлинський М.М., Гаврилюк О.В. Синтез 2,3-дигідразинпропанол-1-гідрохлориду та його деяких похідних// Тез.доп.міжрег. наук.-практ. конф. "Актуальні питання фармац. науки та практики". Запоріжжя,1995.- С.34.
 8. Зіменковський Б.С., Орлинський М.М., Гаврилюк О.В. Синтез несиметричних 5,5'-діліденпохідних алкілен-біс(4-тіоксотіазолідонів-2)//Тез.доп.XVII Української конф. з органічної хімії.- Харків, 1995.-С.53.
 9. Зіменковський Б.С., Орлинський М.М., Гаврилюк О.В. і ін. Синтез перетворення та біологічна активність біциклічних неконденсованих тіазолідонів-2. та 1,3-тіазанонів-2//В зб.: "Експериментальна та клінічна фізіологія".-Львів, 1995.-С.41-42.
 - 10.Зіменковський Б.С.,Орлинський М.М., Гаврилюк О.В. Синтез, деякі перетворення та властивості арілен-біс(семікарбазидів) //Тез. доп. наук.-практ.конф. "Досягнення сучасної фармації - в медичну практику".- Харків, 1996.-С.39.
 - 11.Орлинський М.М., Гаврилюк О.В. Про синтез макроциклічних систем на основі біциклічних тіазолідиндіонів-2,4// Тез. доп. наук.-практ.конф. "Досягнення сучасної фармації - в медичну практику".- Харків, 1996.-С.60.

Гаврилюк О.В. "Синтез, перетворення та біологічна активність α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів". Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 — фармацевтична хімія та фармакогнозія. Львівський державний медичний університет, 1997 р., Львів. Рукопис.

Дисертація присвячена систематичному дослідженню хімії біциклічних неконденсованих тіазолідонів-2, з'єднаних поліметиленовими мітками. Виділено сполуки, які володіють вираженою протизапальною, нейролентичною, антигіпоксичною, анальгетичною дією і характеризуються низькою токсичністю. Встановлено деякі закономірності взаємозв'язку "структура-дія" α,ω -біс(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів і їх похідних, що дає можливість проводити цілеспрямований синтез в цьому ряді сполук.

Ключові слова: синтез, тіазолідин, спектральні характеристики, фармакологічні дослідження.

Гаврылюк О.В. "Синтез, превращения и биологическая активность α,ω -бис(тиазолидин-2,4-дион-3-ил)алканов". Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 — фармацевтическая химия и фармакогнозия. Львовский государственный университет, 1997 г., Львов. Рукопись.

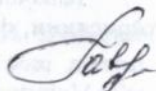
Диссертация посвящена систематическому исследованию химии бициклических неконденсированных тиазолидонов-2, соединенных полиметиленовыми мостиками. Выделены соединения, которые обладают выраженным противовоспалительным, нейролентическим, антигипоксическим, анальгетическим действием и характеризуются низкой токсичностью. Установлены некоторые закономерности взаимосвязи "структура-действие" α,ω -бис(тиазолидин-2,4-дион-3-ил)алканов и их производных, что дает возможность проводить целенаправленный синтез в этом ряду соединений.

Ключевые слова: синтез, тиазолидин, спектральные характеристики, фармакологические исследования.

Havryluk O.V. "Synthesis, Transformations and Biological Activity of α,ω -bis(Thiazolidine-2,4-Dion-3-il)Alkanes". Dissertation in the form of manuscript for the scientific degree of Candidate of Sciences (Pharmacy) in speciality 15.00.02 — Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. Lviv State Medical University, 1997, Lviv.

The thesis is dedicated to systematic research of chemistry of bicyclic non-condensed Thiazolidines-2, joined by polymethylene briges. Compounds which have marked anti-inflammatory, neuroleptic antihypoxic, analgetic action and are characterized by low toxicity regularities of interrelation "structure-action" of α,ω -bis(thiazolidine-2,4-dion-3-il)alkanes and their derivatives were established, which will permit purposeful synthesis in this row of compounds.

Key words: synthesis, thiazolidine, spectral characteristics, pharmacological inspections.



Підписано до друку 10.11.97р. Формат 60x84/16.
Обсяг Ідрук.лшт. 8ам.47Г. ТирІСС. Безплатно.

Львів.Личаківська,3. Друкарня УАД ім Ір..Федорова.

434231

AB 38.872