

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. А. Георгіяни
 УДК 615.012.1:547.789.1
 DOI

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ 4-АНТИПІРИЛАМІДІВ 5-АРИЛМЕТИЛІДЕН-2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛІДОН-3-АЛКАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

© І. Л. Демчук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

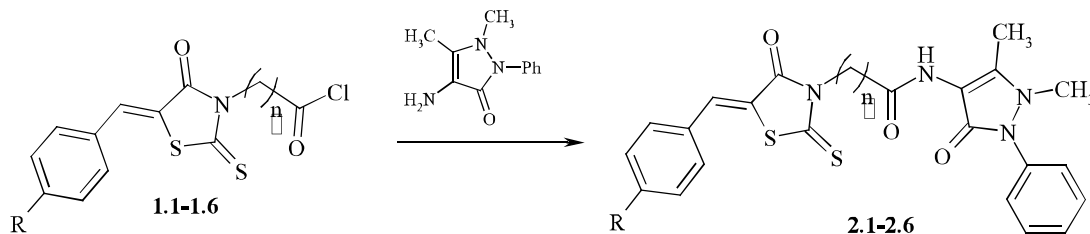
Резюме: вперше одержані не описані в літературі антипіриламідни 5-арилметиліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонівих кислот в умовах реакції ацилювання 4-аміноантипірину відповідними хлорангідрідами. Вивчені деякі аспекти антиексудативної активності синтезованих сполук.

Ключові слова: похідні 4-тіазолідинону, антипіриламідни, антиексудативна активність.

Вступ. Похідні 4-тіазолідинону та споріднені гетероциклічні системи уже багато років є предметом вивчення багатьох наукових груп, які працюють в галузі фармацевтичної та медичної хімії [1]. Так, похідні 4-тіазолідинону володіють широким спектром біологічної активності, зокрема серед зазначених сполук було ідентифіковано високоактивні проти-запальні, протипухлинні, протимікробні та анти-трипаносомні агенти [2]. Однією з нових тенденцій в зазначеному науковому напрямку є вивчення гетероциклічних систем на основі 4-тіазолідинону, що

методи органічного синтезу. Вихідні реагенти синтезовані за відомими методиками із комерційно доступних реактивів. Повнота перебігу реакції та чистота отриманих сполук підтверджена хроматографічно. Структура та стереохімія синтезованих сполук підтверджена методом спектроскопії ПМР.

Результати й обговорення. Синтез антипіриламідів 5-арилметиліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонівих кислот (2.1-2.6) проведений ацилюванням 4-аміноантипірину хлорангідрідами 1.1-1.6 в середовищі безводного діоксану за схемою:



містять піразолінове ядро, яке знаходиться в молекулах антипірину, анальгін та бутадіону, що зумовлює анальгетичну, антипіретичну і протизапальну дію. Поєднання обидвох названих фармакофорів створює передумову для одержання сполук зазначеного фармакологічного спектра. Слід відзначити, що особливий інтерес в аспекті спрямованого пошуку нових високоактивних сполук становлять амідни 2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонівих кислот. Так, серед вказаних речовин виділено сполуки-лідери з протівірусною [3,4] протипухлинною [5,6], антиоксидантною [7] активностями тощо. Тож метою подальших досліджень є синтез та вивчення антиексудативної активності амідів роданін-3-алканкарбонівих кислот на основі гетероциклічного аміну 4-аміноантипірину.

Методи дослідження. При виконанні експериментальної частини роботи використано традиційні

Синтезовані амідни 2.1-2.6 – жовті кристалічні речовини, розчинні на холодно в ДМФА та ацетатній кислоті, при нагріванні – в спиртах і не розчинні в воді. Характеристика синтезованих сполук 2.1-2.6 наведено в таблиці 1.

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР, на основі яких показано особливості проходження наведеного типу реакції. В спектрах ПМР протони алкільного фрагмента залишків карбонівих кислот утворюють характерну картину в ділянці сильного магнітного поля в формі синглету при ~ 4,8 м.ч. (n=1), триплетів при ~ 2,70 та ~ 4,30 м.ч. (n=2) та субспектра з квінтету та двох триплетів при ~ 1,90, 2,35, 4,10 м.ч. (n=3) відповідно; сигнали протонів метиліденових груп 4-тіазолідонного циклу проявляються у формі синглетів в ділянці 7,30-7,90 м.ч, що свідчить про Z-конфігурацію ариліденового фрагмента [8]; амідний протон спостерігається у вигляді синглету в слабкому магнітному полі (9,00-9,70 м.ч.).

Таблиця 1. 4-Антипіриламіді 5-арилметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-алканкарбонових кислот

Сполука	R	n	Вихід, %	T _{пл} , °C	Брутто-формула	Вирахувано, %		Знайдено, %	
						N	S	N	S
2.1	H	1	85	245-246	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂	12,06	13,70	12,20	13,90
2.2	OCH ₃	1	95	256-258	C ₂₄ H ₂₁ N ₄ O ₄ S ₂	7,60	8,70	7,79	8,85
2.3	H	2	95	258-260	C ₂₄ H ₂₁ N ₄ O ₃ S ₂	11,70	13,40	11,90	13,60
2.4	OCH ₃	2	95	257-260	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄ S ₂	11,00	12,60	10,87	12,30
2.5	H	3	71	216-218	C ₂₅ H ₂₃ N ₄ O ₃ S ₂	11,40	13,00	11,20	12,85
2.6	OCH ₃	3	73	192-194	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₄ S ₂	10,70	12,30	10,95	12,50

Вивчення впливу досліджуваних амідів 2.1-2.6 на перебіг ексудативної фази запалення проводили на основі формалінової моделі запального набряку лап білих щурів, за загальноприйнятою методикою [9]. Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей вагою 180 – 220 г. Запальний набряк викликали ін'єкцією в асептичних умовах 0,1 мл 2 % розчину формаліну під апоневроз підшви задньої кінцівки щура.

Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліді і через 4 години після введення флогогенного агенту. За 0,5 год до введення розчину формаліну тваринам внутрішньочеревно вводили досліджувану речовину в дозі 100 мг/кг.

Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект таких протизапальних лікарських засобів, як вольтарен, аспірин, бутадіон та ібупрофен в середньотерапевтичних дозах (табл. 2).

Дані таблиці 2 вказують на деякі закономірності зв'язку «структура-фармакологічна дія». Так, серед амідів, утворених на основі амінокислот глікоколу та β-аланіну, спостерігається закономірність: 5-бензиліденпохідні за активністю переважають 5-п-метоксибензиліденпохідні. Водночас лідерами за антиексудативною активністю є антипіриламіді заміщених кислот, одержаних на базовій γ-амінобутиратній кислоті (сполуки 2.5, 2.6).

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих сполук знімалися на приладі Varian VXR-400, розчинник DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфору відповідають розрахованим (±0,3%).

Загальна методика одержання 4-антипіриламідів 5-арилметиліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонових кислот (2.1-2.6).

У круглодонній колбі зі зворотним холодильником розчиняють 20 ммоль 4-аміноантипірину в безводному діоксані, додають діоксановий розчин 10 ммоль хлорангідриду 5-арилметиліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять при періодичному перемішуванні протягом 5 хв. Після охолодження та розбавлення водою продукт реакції відфільтровують, промивають послідовно водою, розбавленою хлоридною кислотою, водою, 2 % розчином натрію гідроксиду, водою, спиртом, висушують та перекристалізують з бутанолу.

Сполука 2.1. ЯМР ¹H, δ, м.ч. 2,09с, 3,04с (6H, 2*CH₃), 4,83с (2H, CH₂), 7,33-7,35м, 7,50т, 7,53-7,60м, 7,69 м (10H, 2*C₆H₅), 7,90с (1H, =CH), 9,67с (1H, NH).

Сполука 2.2. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,09с, 3,03с, 3,85с (9H, 3*CH₃), 4,82с (2H, CH₂), 7,15д, 7,67д (4H, 4-OCH₃-C₆H₄, J=8,0 Гц), 7,35м, 7,50т (5H, C₆H₅), 7,86с (1H, =CH), 9,66с (1H, NH).

Сполука 2.3. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,12с, 3,03с (6H, 2*CH₃), 2,71т, 4,29т (4H, 2*CH₂), 7,34т, 7,35д, 7,48д, 7,50-7,58м, 7,66м (10H, 2*C₆H₅), 7,84с (1H, =CH), 9,29с (1H, NH).

Сполука 2.4. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,11с, 3,03с, 3,84с (9H, 3*CH₃), 2,70т, 4,28т (4H, 2*CH₂), 7,14т, 7,62д (2H, 4-OCH₃-C₆H₄, J=9,0 Гц), 7,33м, 7,49т (5H, C₆H₅), 7,80с (1H, =CH), 9,28с (1H, NH).

Сполука 2.5. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,11с, 3,02с (6H, 2*CH₃), 1,94кв, 2,35м, 4,10т, (6H, 3*CH₂), 7,22т, 7,36-7,45м, 7,48т, 7,55д (10H, 2*C₆H₅), 7,30с (1H, =CH), 9,00с (1H, NH).

Таблиця 2. Антиексудативна активність еталонних лікарських засобів та синтезованих сполук 2.1-2.6

Еталонний лікарський засіб	Доза мг/кг	Показник пригнічення запальної реакції, %	Сполука	Доза мг/кг	Показник пригнічення запальної реакції, %
Вольтарен	8	52	2.1	100	57
Аспірин	100	38	2.2	100	41
Бутадіон	50	45	2.3	100	47
Ібупрофен	50	40	2.4	100	38
			2.5	100	59
			2.6	100	69

Синтез біологічно активних сполук

Synthesis of biologically active compounds

Сполука 2.6. Вихід – 94 %, Т.пл. 198-200°C, ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,93кв, 2,33т, 4,09т (6H, 3*CH₂), 2,11с, 3,02с, 3,84с (9H, 3*CH₃), 7,14д, 7,63д (4H, 4-OCH₃-C₆H₄, J=8,8 Гц), 7,30т, 7,33м, 7,49т (5H, C₆H₅), 7,79с (1H, =CH), 9,09с (1H, NH).

Висновки. 1. Показано, що ацилювання 4-аміноантипірину відповідними хлорангідрідами 5-арилметиліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алкан-

карбонових кислот дозволило одержати серію неописаних у хімічній літературі антипіриламідів 5-арилметиліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алкан-карбонових кислот.

Вперше встановлено помітний антиексудативний ефект одержаних сполук, що дає можливість встановлення деяких закономірностей «структура-активність» серед амідів роданін-3-алканкарбонових кислот.

Список літератури

1. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця : Нова книга, 2004. – 106 с.
2. Lesyk R.B. 4-Thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 8. – P. 1547–1577.
3. Beta-diketo acid pharmacophore hypothesis. Discovery of a novel class of HIV-1 integrase inhibitors / R. Dayam, T. Sanchez, O. Clement [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, № 1. – P. 111–120.
4. Arylalkylidene rhodanine with bulky and hydrophobic functional group as selective HCV NS3 protease inhibitor / W. T. Sing, C. L. Lee, S. L. Yeo [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – Vol. 11, №2. – P. 91–94.
5. Identification of small-molecule inhibitors of interaction between the BH3 domain and Bcl-xl / A. Degterev,

A. Lugovskoy, M. Cardone [et al.] // *Nature Cell Biology.* – 2001. – № 3. – P. 173–182.

6. Mazieres J. Perspectives on farnesyl transferase inhibitors in cancer therapy / J. Mazieres, A. Pradines, G. Favre // *Cancer Lett.* – 2004. – Vol. 206, № 2. – P. 159–167.

7. Trocko N. Synthesis of amide 5-arylidene-2,4-dioxo-thiazolidine-3-acetic acids with 1,2,4-triazole system / N. Trocko, M. Dobosz, V. Lukianchuk // *Acta. Poloniae Pharmaceutica.* – 2006. – Vol. 63, №1. – P. 47–52.

8. Попов-Пергал К. Конденсация 2,4-тетрагидро-1,3-тиазола с ароматическими альдегидами / К. Попов-Пергал, Ж. Чекович, М. Пергал // *Журнал органической химии.* – 1994. – Т. 61, № 9. – С. 2112–2116.

9. Тринус Ф.П. Нестероидные противовоспалительные средства / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов. – Киев : Здоров'я, 1975. – 239с.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ 4-АНТИПИРИЛАМИДОВ 5-АРИЛМЕТИЛИДЕН-2-ТИОКСО-4-ТИАЗОЛИДИН-3-АЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

И. Л. Демчук

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: впервые получены не описанные в научной литературе антипириламиды 5-арилметиліден-2-тіоксо-4-тіазолідин-3-алканкарбонових кислот в условиях реакции ацилирования 4-аминоантипірина соответствующими хлорангідрідами. Изучены некоторые аспекты антиэкссудативной активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: производные 4-тиазолидинонов, антипириламиды, антиэкссудативная активность.

SYNTHESIS AND ANTIEXUDATIVE ACTIVITY EVALUATION OF ANTIPIRYLAMIDES OF 5-ARYLMETHYLIDENE-2-THIOXO-4-THIAZOLIDINONE-3-ALKANECARBOXYLIC ACIDS

I. L. Demchuk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the novel antipirylamides 5-arylmethylidene-2-thioxo-4-thiazolidinone-3-alkancarboxylic acids were synthesized via acylation reaction of 4-aminoantypirine with corresponding acid chlorides. Some futures of antiexudative activity of the synthesized substances were studied.

Key words: 4-thiazolidinone derivatives, antipirylamides, antiexudative activity.

Отримано 18.02.2016