

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-АРИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-(2-ТИАЗОЛИЛ)-4-ТИОФЕНОИЛ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

М.А. МАРЬЯСОВ¹
Т.А. СИЛИНА¹
В.Л. ГЕЙН¹
Э.В. ВОРОНИНА¹
Р.Р. МАХМУДОВ²

¹ *Пермская государственная фармацевтическая академия*

² *Пермский государственный национальный исследовательский университет*

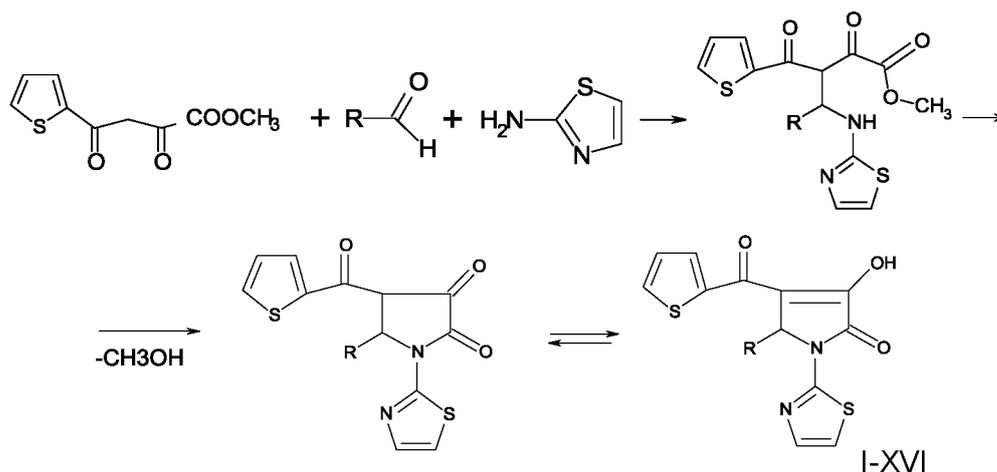
e-mail: marsikprovisor@mail.ru

Для синтеза 5-арил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-онов была использована ранее описанная трехкомпонентная реакция замещенных эфиров ацилпировиноградных кислот с альдегидами и аминами. Структура полученных соединений установлена на основании данных ЯМР¹H-спектров и качественных реакций. Исследованы острая токсичность, бактериостатическая и анальгетическая активность полученных соединений.

Ключевые слова: 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, бактериостатическая активность, анальгетическая активность, острая токсичность.

Введение. В продолжение изучения биологической активности 1,4,5-тризамещенных пирролидин-2,3-дионов представляло интерес получить 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, содержащие в положении 1 остаток 2-аминотиазола и в положении 4 тиеноильный фрагмент, установить их структуру и исследовать их бактериостатическую и анальгетическую активность.

Материалы и методы. Для этой цели была использована ранее описанная [1, 2, 3] трехкомпонентная реакция замещенных эфиров ацилпировиноградных кислот с альдегидами и аминами. В ходе исследования установлено, что единственным продуктом реакции, протекающей при кратковременном нагревании эквимольных количеств метилового эфира 2-тиеноилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и 2-аминотиазола являются 5-арил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-4-тиофеноил-3-пирролин-2-оны (I-XVI).



R = C₆H₅ (I); 3-CH₃OC₆H₄ (II); 2-NO₂C₆H₄ (III); 3-NO₂C₆H₄ (IV); 4-HOC₆H₄ (V);
 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (VI); пиридинил-3 (VII); 2-HO-5-NO₂C₆H₃ (VIII); 2-ClC₆H₄ (IX);
 4-ClC₆H₄ (X); 3-BrC₆H₄ (XI); 4-BrC₆H₄ (XII); 2-FC₆H₄ (XIII); 3-FC₆H₄ (XIV);
 4-FC₆H₄ (XV); 3-HOC₆H₄ (XVI)

Обсуждение результатов. Полученные соединения (I-XVI) – кристаллические вещества от светло-желтого до желто-коричневого цвета, не растворимые в воде,

растворимые в этаноле при нагревании, растворимые в диоксане, ледяной уксусной кислоте, с высокими температурами плавления. Высокие точки плавления можно, по-видимому, объяснить их способностью к образованию межмолекулярных водородных связей и существованию их в форме димеров.

Строение полученных 5-арил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-4-тиофеноил-3-пирролин-2-онов было доказано на основании данных ИК и ЯМР-¹H спектров. Спектры соединений измерены в среде ДМСО на спектрометре TeslaBS-567A, рабочая частота 100 МГц, внутренний стандарт ТМС. Кроме сигналов протонов ароматических колец (6,79 - 7,56 м.д.), дублетов тиазолового цикла (7,75 - 8,51 м.д.) и заместителей в положении 4 гетероцикла, наблюдается синглет метинового протона в положении 5 в области 6,02-6,40 м.д. Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

Все полученные соединения дают вишневое окрашивание со спиртовым раствором FeCl₃, что наряду с данными спектров, свидетельствует о их существовании преимущественно в енольной форме.

Антимикробную активность изучали методом последовательных серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ). Для соединений была определена минимальная подавляющая концентрация (МПК) в отношении музейных штаммов – *St. aureus* ATTC 653811 и *E. Coli* ATCC 25922. Использовали смыв суточной культуры, выращенной на МПБ, стерильным физиологическим раствором натрия хлорида, и готовили исходное разведение с концентрацией 500 млн. микробных тел в 1 мл смыва по бактериальному стандарту. Полученную смесь разводили стерильным МПБ в 100 раз. Это разведение бактериальной культуры с концентрацией 5 млн. микробных тел в 1 мл являлось рабочим раствором, который в количестве 0,1 мл вносили в 2 мл МПБ. Бактериальная нагрузка на 1 мл жидкости составила 250 тыс. микробных тел. Результаты опытов учитывали после 18-20 часов выдержки контрольных и опытных культур в термостате при 36-37°C. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию в мкг/мл, которая задерживает рост соответствующего тест-микроба. Бактериостатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием этакридина лактата, 1% раствора хлорамина Б, 1% раствора диоксидина [4]. Результаты испытаний представлены в табл. 1.

Таблица 1

Бактериостатическая активность исследуемых соединений

Соединение №	МПК(мкг/мл)	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
I	500	500
II	1000	1000
III	250	500
IV	250	500
V	250	500
VI	250	500
VII	500	500
VIII	250	250
IX	500	500
X	500	500
XI	500	500
XII	500	500
XIII	250	500
XIV	250	500
XV	250	500
Этакридина лактат	2000	500
Хлорамин Б (1% р-р)	500	250
Диоксидин	62,5	1000

Результаты первичных исследований анальгетической активности соединений I, IX, XVI показали, что вещества IX и XVI обладают достоверным анальгетическим эффектом, сопоставимым по силе с действием ряда применяемых лекарственных препаратов.



Для определения анальгетической активности использован метод термического раздражения («горячая пластинка» по Эдди и Леймбах) [5]. Показателем болевой чувствительности являлась длительность пребывания животного (в секундах) на горячей пластинке до наступления оборонительного рефлекса (облизывание лапок). Изучение проводилось на беспородных белых мышах массой от 18 до 22 г. Исследуемые соединения вводили в дозе 50 мг/кг внутривентриально, в виде взвеси в 2% крахмальной слизи, за 30 минут до помещения животного на металлическую пластинку, нагретую до 55°C. Контрольной группе животных вводили 2% крахмальную слизь, в качестве препарата сравнения использовали метамизол-натрия (анальгин) в дозе 93 мг/кг (ED₅₀). Наблюдения проводили через 30 минут, 1 и 2 часа. Статистическую обработку эксперимента проводили с использованием критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0,05$. Результаты испытаний представлены в табл. 2.

Таблица 2

Анальгетическая активность исследуемых соединений

№	Доза, мг/кг, в/б	Кол-во животных	Исходное время оборонительного рефлекса, сек	Время оборонительного рефлекса, сек, через		
				30 мин	60 мин	120 мин
I	50	6	11,52±0,86	12,10±0,58 $p < 0,02$	14,75±1,90 $p < 0,01$	16,20±3,02 $p < 0,01$
IX	50	6	10,30±0,66	15,66±2,30 $p < 0,01$	17,06±2,86 $p < 0,01$	17,18±1,62 $p < 0,01$
XVI	50	6	11,48±0,76	8,06±0,82 $p < 0,5$	19,84±3,76 $p < 0,001$	19,08±3,76 $p < 0,05$
Контроль (2% крахм. слизь)	50	6	8,75±0,80	8,45±0,88	8,95±0,78	10,75±1,63
Метамизол-натрий	93 (LD ₅₀)	6	10,6±1,51	13,08±0,89 $p < 0,01$	12,75±1,85 $p < 0,05$	16,33±3,02 $p < 0,01$

Также представляло интерес изучить токсичность полученных соединений. Определение острой токсичности проводили на мышах обоего пола массой от 18 до 22 г. При сортировке животных учитывали отсутствие статистически достоверного отклонения по массе. Каждое соединение исследовали на 10 животных. Экспериментальным животным вводили исследуемые вещества в 3% крахмальной слизи однократно перорально в диапазоне дозировок от 100 до 2000 мг/кг. За животными вели наблюдение в течение 10 дней, фиксируя поведение, интенсивность и характер двигательной активности, наличие судорог, координацию движений, тонус скелетной мускулатуры, реакции на раздражители, потребление воды и пищи, изменение массы тела. Контрольной группе вводили перорально 3% крахмальную слизь [4].

В результатах опыта достоверно значимых отклонений в массе экспериментальных животных выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии симптомов интоксикации. LD₅₀ исследуемых соединений при однократном пероральном введении составляет >2000 мг/кг.

Выводы. Учитывая результаты первичных испытаний, можно резюмировать, что среди 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 4 гетероцикла тиеноильный остаток и в положении 1 тиазоловый фрагменты целесообразен поиск веществ, обладающих анальгетическим действием при сравнительно низкой токсичности.

Литература

1. Синтез и фармакологическая активность 1-замещенных-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1998. – № 9. – С. 23-25.
2. Простой трехкомпонентный синтез 4-ацил-5-фенил-1-(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / Т.А. Силина [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1998. – № 6. – С.844-845.



3. Противовоспалительная и анальгетическая активность 5-арил-4-ацил-1-гетерил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / Т.А. Силина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 5. – С.24-26.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ : учеб.пособие для послевуз. проф. образования врачей ; под ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 828 с.
5. Eddy, N.B. Synthetic Analgesics. II. Dithienylbutenyl- and Dithienylbutylamines / N.B. Eddy, D.J. Leimbach // J. Pharmacol Exp. Ther. – 1953. – 107(3). – С. 385-393.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 5-ARYL-3-HYDROXY-1-(2-THIAZOLYL)-4-THIOPHENOIL-3-PYRROLIN-2-ONES

M.A. MARYASOV¹

T.A. SILINA¹, V.I. GEIN¹

E.V. VORONINA¹

R.R. MACHMUDOV²

¹ Perm State Pharmaceutical Academy

² Perm State National Research University

e-mail: marsikprovisor@mail.ru

Three-component reaction was used for synthesis of 5-aryl-3-hydroxy-1-(2-thiazolyl)-4-thiophenoil-3-pyrrolin-2-ones. The structure of new compounds was proved by the data of NMR-¹H spectra. Toxicity, analgesic and bacteriostatic activity of new compounds was studied.

Key words: 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones, bacteriostatic activity, analgesic activity, acute toxicity.