

УДК 547.771 + 547.789 + 615.012.1:547.79

СИНТЕЗ ТА ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4-ПІРАЗОЛІДЕН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ, ЕКЗОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ГІДРАЗІНІЛІДЕН-1,3-ТІАЗОЛІДИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

М.К.Братенко, М.М.Барус, О.М.Денисенко*, Р.В.Родік, М.В.Вовк*, О.К.Ярош**

Буковинський державний медичний університет
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: bratenko@gmail.com

* Інститут органічної хімії НАН України

** ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

Ключові слова: 4-формілпіразол-3-карбонові кислоти; тиосемікарбазони; діетилацетилендикарбоксилат; 1,3-тіазолідин-4-они; циклоконденсація; гіпоглікемічна активність

Показано, що 4-формілпіразол-3-карбонові кислоти та їх етилові естери селективно взаємодіють із тиосемікарбазидом і його N4-арилпохідними в киплячій оцтовій кислоті з утворенням і виходами 76-91% відповідних 4-піразоліл-тіосемікарбазонів. Знайдено, що 3-годинне нагрівання останніх із діетилацетилендикарбоксилатом у киплячому етанолі приводить до 1,3-тіазолідиновмісних поліфункціональних похідних піразолу з виходами 73-95%. Утворення такого типу сполук є свідченням того, що процес реалізується за схемою первинної атаки нуклеофільного атома сірки тиосемікарбазонного фрагмента на високоелектрофільний потрібний зв'язок ацетилендикарбоксилату із подальшою внутрішньомолекулярною конденсацією, яка приводить до формування 4-оксо-1,3-тіазолідин-5-іліденового циклу. Структура отриманих 1,3-тіазолідиніліденгідразоніпіразолів доведена комплексом спектральних методів, найінформативнішими з яких є спектри ЯМР ^{13}C із сигналами атомів вуглецю тіазолідинового циклу: C⁴ (159-161 м.ч.), C² (162-165 м.ч.), C⁵ (163-165 м.ч.), а також екзоциклічного етоксикарбонілетиліденового фрагмента: HC= (114-118 м.ч.) та C(O)O (165 м.ч.). Встановлено, що синтезовані сполуки викликають гіпоглікемічний дозозалежний ефект у мишей, який суттєво перевищує цукрознижувальну дію референтного препарату піоглітазону.

SYNTHESIS AND THE HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF PYRAZOLIDENE-3-CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR DERIVATIVES EXO-FUNCTIONALIZED WITH THE HYDRAZINYLIDENE-1,3-THIAZOLIDINE FRAGMENT

M.K.Bratenko, M.M.Barus, O.M.Denisenko, R.V.Rodik, M.V.Vovk, O.K.Yarosh

Key words: 4-formylpyrazole-3-carboxylic acids; thiosemicarbazones; diethylacetylenedicarboxylate; 1,3-thiazolidine-4-ones; cyclocondensation; hypoglycemic activity

It has been shown that 4-formylpyrazole-3-carboxylic acids and their ethyl esters interact selectively with thiosemicarbazide and its N4-aryl-derivatives in boiling acetic acid with formation of the corresponding 4-pyrazolythiosemicarbazones with the yields of 76-91%. It has been found that heating of 4-pyrazolythiosemicarbazones with diethyl acetylenedicarboxylate in boiling ethanol for 3 hours leads to formation of 1,3-thiazolidine-containing polyfunctional pyrazole derivatives with yields of 73-95%. Formation of compounds of this type indicates that the process occurs according to the scheme of the primary attack of a highly electrophilic triple bond of acetylenedicarboxylate by the nucleophilic atom of sulfur of the thiosemicarbazone fragment with subsequent intramolecular condensation, which leads to formation of the 4-oxo-1,3-thiazolidine-5-ylidene cycle. The structure of the 1,3-thiazolidinylidenehydrazonopyrazoles synthesized has been proven by a complex of spectral methods; the most informative of them are ^{13}C NMR spectra with signals of carbon atoms of the thiazolidine cycle: C⁴ (159-161 ppm), C² (162-165 ppm), C⁵ (163-165 ppm), as well as of the exo-cyclic ethoxycarbonyl ethylidene fragment: HC= (114-118 ppm); and of C(O)O (165 ppm). It has been determined that the compounds synthesized cause the hypoglycemic dose-dependent effect in mice, which is much more potent than the same effect of the reference medicine – pioglitazone.

СИНТЕЗ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ПИРАЗОЛИДЕН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, ЭКЗОФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ГИДРАЗИНИЛИДЕН-1,3-ТІАЗОЛИДИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

M.K.Bratenko, M.M.Barus, O.M.Denisenko, R.V.Rodik, M.V.Vovk, A.K.Yarosh

Ключевые слова: 4-формилпиразол-3-карбоновые кислоты; тиосемікарбазоны; диетилацетилендикарбоксилат; 1,3-тіазолідин-4-оны; циклоконденсація; гіпоглікеміческая активність

Показано, что 4-формилпиразол-3-карбоновые кислоты и их этиловые эфиры селективно взаимодействуют с тиосемікарбазидом и его N4-арилпроизводными в кипящей уксусной кислоте с образованием и выходами 76-91% соответствующих 4-піразолілтіосемікарбазонов. Найдено, что 3-часовое нагрівание последних с диетилацетилендикарбоксилатом в кипящем этаноле приводит к 1,3-тіазолідинсодержащим полифункциональным производным піразола с выходами 73-95%. Образование такого типа соединений свидетельствует о том, что процесс реализуется по схеме первичной атаки нуклеофільного атома серы тиосемікарбазонного фрагмента на высокоэлектрофильную тройную связь ацетилендикарбоксилата с последующей внутримолекулярной конденсацией, которая приводит к формированию 4-оксо-1,3-тіазолідин-5-иліденового цикла. Структура полученных 1,3-тіазолідиніліденгідразоніпіразолов установлена комплексом спектральных методов, наиболее информативными из которых являются спектры ЯМР ^{13}C с сигналами атомов углерода тіазолідинового цикла: C⁴ (159-161 м.ч.), C² (162-165 м.ч.), C⁵ (163-165 м.ч.), а также экзациклического этокси-карбонилэтиліденового фрагмента: HC= (114-118 м.ч.) и C(O)O (165 м.ч.). Установлено, что синтезированные соединения вызывают гипоглікеміческий дозозависимый эффект у мышей, который существенно превышает сахароснижающее действие референтного препарата піоглітазона.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) належить до однієї з найпоширеніших і водночас дуже небезпечних хвороб людства [1-2]. Хоча на теперішній час причина виникнення цього захворювання до кінця не встановлена, однією з її складових є розвиток наростаючого енергодефіциту («гіпоенергетичного синдрому») в життєво важливих органах, у першу чергу, в центральній нервовій системі, а в подальшому і в периферійних тканинах. Саме це призводить до загибелі клітин і розвитку інфарктів, інсультів, нейро- та нефропатій, відмирання кінцівок внаслідок сухої гангренни тощо [3-5].

Для лікування ЦД-2 зазвичай використовують пероральні синтетичні препарати різноманітної будови, які викликають блокування всмоктування глюкози в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), стимуляцію продукції додаткового пулу інсуліну (секретагоги) або підвищення чутливості тканин до інсуліну (сенситайзери). Серед останніх значного поширення набула група тiazолідиніонів або глітазонів, типовими представниками яких є троглітазон [6], розиглітазон [7] та піоглітазон [8]. В той же час вказані препарати відзначаються низкою побічних ефектів, серед яких небажаними є висока токсичність для гепатоцитів та збільшення кількості розвитку інфарктів міокарда.

Виходячи з цього актуальним завданням сучасної медичної хімії є розширення арсеналу за рахунок пошуку нових ефективних і безпечних протидіабетичних (гіпоглікемічних) засобів для терапії ЦД-2. Перспективним варіантом дизайну таких препаратів видається хімічна модифікація тiazолідинового циклу такими потужними фармакофорами, як функціоналізовані піразольні системи. Попередні дослідження такого типу сполук показали, що вони відіграють важливу роль в сучасних методологіях створення лікарських засобів, оскільки відзначаються вираженим біологічним потенціалом [9-12]. У цьому контексті важливо відзначити, що деякі похідні піразолу [13, 14], в тому числі і гібридні сполуки з тiazолідиновим циклом [15], зарекомендували себе як антигіперглікемічні агенти. Саме тому синтез біциклічних структур із піразольним та тiazолідиновим фрагментами в рамках одного молекулярного каркасу є важливим у ключі пошуку нових гіпоглікемічних препаратів.

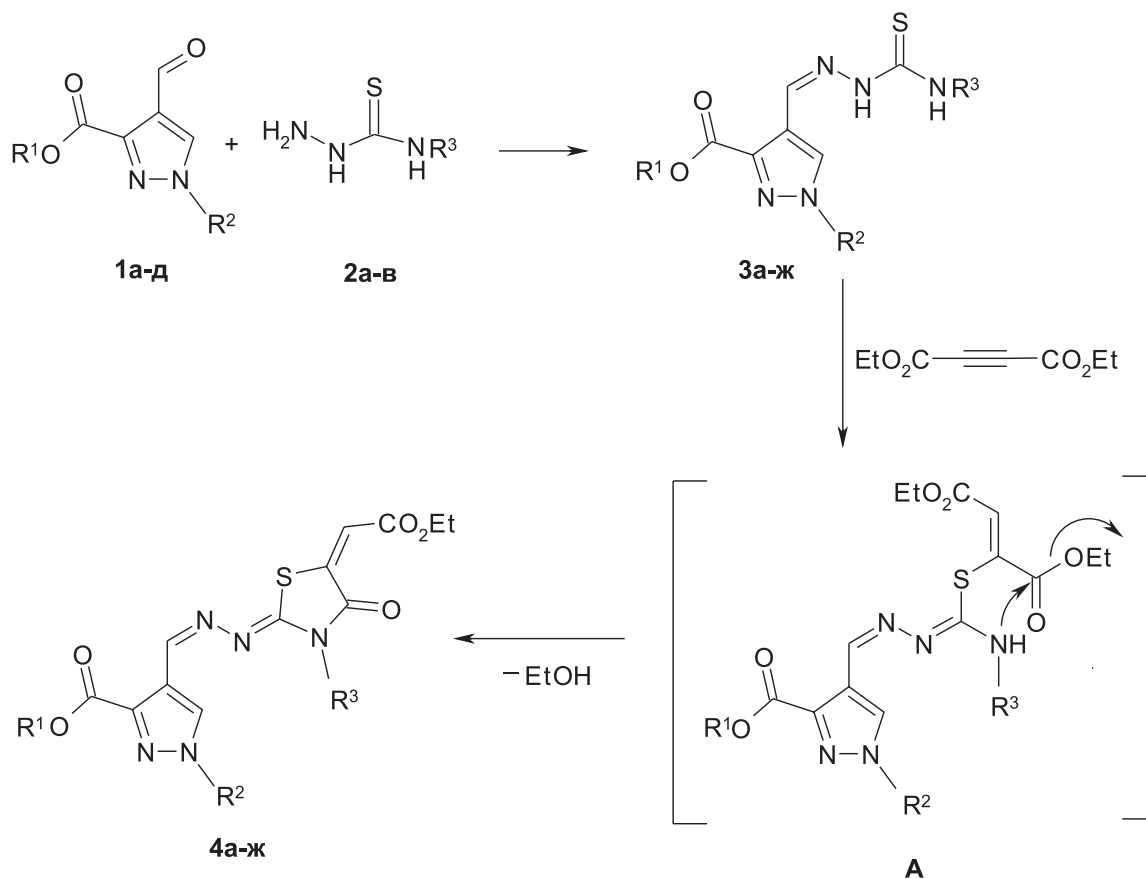
Базовими об'єктами для вирішення поставленої задачі були обрані раніше синтезовані нами [16] препаративно доступні 4-формілпіразол-3-карбонові кислоти **1а-б** та відповідні етилові естери **1в-д**. Наявність в їх структурі альдегідної групи створює необхідні передумови для її модифікації тiosемікарбазидними фрагментами з метою використання отриманих продуктів для подальших гетероциклізацій. Установлено, що сполуки **1а-д** селективно взаємодіють із тiosемікарбази-

дом **2а** та його N4-арилпохідними **2б,в** у киплячій оцтовій кислоті з утворенням із виходами 76-91% 4-піразоліл-тiosемікарбазонів **3а-ж**, структур яких підтверджена спектральними вимірами.

Відомо, що тiosемікарбазони є ефективними синтетичними блоками для побудови різноманітних типів гетероциклічних систем [17]. Зокрема, на їх взаємодії з α -галогенокарбонільними сполуками базується синтез поліфункціональних тiazолів [18-20]. В останній час у ролі важливих 1,2-біелектрофільних реагентів для гетероциклізацій знайшли застосування естери ацетилендикарбонової кислоти [21]. При цьому наявна в літературі інформація стосовно їх реакції із тiosемікарбазонами є неоднозначною. Так, згідно з повідомленням авторів [22] 4-фенілтiosемікарбазиди арилальдегідів реагують із диметилацетилендикарбоксилатом з утворенням похідних 3-піразоліл-1-(фенілтiosемікарбамоїл)піразолу, натомість у роботі [23] наводяться дані рентгеноструктурного аналізу, згідно з якими продуктами аналогічної реакції з діетилацетилендикарбоксилатом є похідні тiazолідин-4-ону.

Нами показано, що нагрівання протягом 3 год 4-піразоліл-тiosемікарбазонів **3а-ж** із діетилацетилендикарбоксилатом у киплячому етанолі приводить до 1,3-тiazолідиновмісних поліфункціональних похідних піразолу **4а-ж** з виходами 73-95%. Утворення такого типу сполук є свідченням того, що як і у випадку 4-арилтiosемікарбазонів [23] процес реалізується за схемою первинної атаки нуклеофільного атома сірки тiosемікарбазонного фрагмента на високоелектрофільний потрійний зв'язок із утворенням інтермедіатів типу А, внутрішньомолекулярна конденсація яких приводить до формування 4-оксо-1,3-тiazолідин-5-ліденового циклу.

Похідні 1,3-тiazолідиніліденгідразонпіразолів **4а-ж** (табл. 1, 2) – безбарвні високоплавкі речовини, будова яких доведена комплексом спектральних методів. Їх ІЧ-спектри характеризуються середньо- та сильноінтенсивними смугами поглинання зв'язків C=N (1620-1635 cm^{-1}) та C=O (1700-1705, 1730-1735 cm^{-1}), а для сполук **4а,б,д,е** також і зв'язків N-H (3275-3285 cm^{-1}). В спектрах ЯМР ^1H наявні типові сигнали протонів екзоциклічних іліденового (6.60-6.79 м.ч.) та гідразонного (8.62-8.99 м.ч.) фрагментів. Не менш доказовим фактом запропонованої структури отриманих сполук є спектри ЯМР ^{13}C (табл. 3) із сигналами атомів вуглецю тiazолідинового циклу: C⁴ (159-161 м.ч.), C² (162-165 м.ч.), C⁵ (163-165 м.ч.), а також екзоциклічного етоксикарбоніл-етиліденового фрагмента: HC= (114-118 м.ч.) та C(O)O (165 м.ч.), що узгоджується із результатами роботи [23] і виключає можливість утворення альтернативних 3-піразоліл-1-(арилтiosемікарбамоїл)піразолів [22].



1, R¹=H, R²=Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б); R¹=Et, R²=Me (в), Ph (г), 4-MeC₆H₄ (д); **2**, R³=H (а), 4-F₂CHC₆H₄ (б), 3-MeOC₆H₄ (в);
3, 4, R¹=R³=H, R²=Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б); R¹=H, R²=Ph, R³=4-F₂CHC₆H₄ (в); R²=4-MeC₆H₄, R³=3-MeOC₆H₄ (г);
R¹=Et, R³=H: R²=Ph (д), 4-MeC₆H₄ (е); R¹=Et, R²=Me, R³=4-F₂HCC₆H₄ (є); R¹=Et, R²=4-MeC₆H₄, R³=3-MeOC₆H₄ (ж).

Схема 1

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **3a-ж, 4a-ж**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
3a	81	258-260	290	50.01	4.00	23.98	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	49.82	3.83	24.21
3б	76	303-305	304	51.22	4.18	22.85	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	51.47	4.32	23.09
3в	79	238-240	432	53.11	3.43	16.46	C ₁₉ H ₁₅ F ₂ N ₅ O ₃ S	52.90	3.50	16.23
3г	96	253-255	410	58.97	4.57	16.89	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	58.67	4.68	17.10
3д	84	223-225	318	53.12	4.66	22.30	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	52.98	4.76	22.07
3е	91	248-250	332	54.65	5.08	21.26	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	54.37	5.17	21.13
3є	78	188-190	398	48.62	4.40	17.47	C ₁₆ H ₁₇ F ₂ N ₅ O ₃ S	48.36	4.31	17.62
3ж	89	210-212	438	60.68	5.40	15.89	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	60.40	5.30	16.01
4a	87	278-280	414	52.04	3.70	17.05	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₅ S	52.30	3.66	16.94
4б	78	298-300	428	53.08	4.01	16.51	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₅ S	53.39	4.01	16.38
4в	73	248-250	556	53.90	3.37	12.80	C ₂₅ H ₁₉ F ₂ N ₅ O ₆ S	54.05	3.45	12.61
4г	85	213-215	534	58.73	4.45	12.93	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₆ S	58.53	4.34	13.13
4д	89	200-202	442	54.67	4.55	16.01	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₅ S	54.41	4.34	15.86
4е	95	210-212	456	55.09	4.53	15.52	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	55.38	4.65	15.38
4є	88	138-140	522	50.37	3.96	13.65	C ₂₂ H ₂₁ F ₂ N ₅ O ₆ S	50.67	4.06	13.43
4ж	75	183-185	562	60.05	4.90	12.26	C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₆ S	59.88	4.85	12.47

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР ^1H спектри сполук **3а-ж**, **4а-ж**

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, ν , cm^{-1}				Спектри ЯМР ^1H , δ , м.ч.
	C=O	N-H	C=N	COOH	
3а	1695	3275-3310	-	2596-2910	7.40 т (1H _{аром.} , J 7.2 Гц), 7.56 т (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.85 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.95 с (1H, NH), 8.29 с (1H, NH), 8.46 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.24 с (1H, HC=N), 11.53 с (1H, NH)
3б	1700	3280-3320	-	2560-2830	2.33 с (3H, CH ₃), 7.34 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.74 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.95 с (1H, NH), 8.29 с (1H, NH), 8.46 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.16 с (1H, HC=N), 11.52 с (1H, NH)
3в	1700	-	-	2520-2850	7.19 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.23 т (1H, CHF ₂ , J _{H,F} 75.2 Гц), 7.43-7.59 м (5H _{аром.}), 7.85 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 8.61 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.24 с (1H, HC=N), 9.98 с (1H, NH), 11.99 с (1H, NH)
3г	1695	3295-3315	-	2510-2840	2.35 с (3H, CH ₃), 3.75 с (3H, CH ₃ O), 6.78 д (1H _{аром.} , J 7.2 Гц), 7.15-7.19 м (1H _{аром.}), 7.28 т (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.36 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.74 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.60 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.22 с (1H, HC=N), 9.91 с (1H, NH), 11.94 с (1H, NH)
3д	1730	3290-3350	-	-	1.35 т (3H, CH ₃ , J 7.2 Гц), 4.33 к (2H, CH ₂ , J 7.2 Гц), 7.43 т (1H _{аром.} , J 7.2 Гц), 7.57 т (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.85 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.96 с (1H, NH), 8.32 с (1H, NH), 8.42 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.24 с (1H, HC=N), 11.61 с (1H, NH)
3е	1725	3280-3340	-	-	1.34 т (3H, CH ₃ , J 7.2 Гц), 4.33 к (2H, CH ₂ , J 7.2 Гц), 7.35 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.73 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.96 с (1H, NH), 8.30 с (1H, NH), 8.42 с (1H, NH), 8.42 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.19 с (1H, HC=N), 11.54 с (1H, NH)
3є	1730	3300-3350	-	-	1.31 т (3H, CH ₃ , J 7.2 Гц), 3.92 с (3H, CH ₃ N), 4.28 к (2H, CH ₂ , J 7.2 Гц), 7.16 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.22 т (1H, CHF ₂ , J _{C,F} 74.4 Гц), 7.54-7.59 м (2H _{аром.}), 8.49 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 8.56 с (1H, HC=N), 9.97 с (1H, NH), 11.94 с (1H, NH)
3ж	1730	3295-3240	-	-	1.36 т (3H, CH ₃ , J 7.2 Гц), 2.35 с (3H, CH ₃), 3.75 с (3H, CH ₃ O), 6.79 д (1H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.14-7.19 м (1H _{аром.}), 7.27 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.36 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.74 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.56 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.25 с (1H, HC=N), 9.92 с (1H, NH), 12.04 с (1H, NH)
4а	1705, 1730	3280	1630	2510-2840	1.26 т (3H, CH ₃ , J 7.0 Гц), 4.24 к (2H, CH ₂ , J 7.0 Гц), 6.64 с (1H, HC=C), 7.44-7.58 м (3H _{аром.}), 8.02 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 8.92 с (1H, HC=N), 13.02 ш.с. (2H, COOH+NH)
4б	1700, 1730	3275	1635	2515-2830	1.25 т (3H, CH ₃ , J 6.8 Гц), 2.37 с (3H, CH ₃), 4.23 к (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 6.64 с (1H, HC=C), 7.35 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.89 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.86 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 8.96 с (1H, HC=N), 12.84 ш.с. (1H, NH), 13.45 ш.с. (1H, COOH)
4в	1700, 1730	-	1635	2515-2850	1.27 т (3H, CH ₃ , J 6.8 Гц), 4.27 к (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 6.79 с (1H, HC=C), 7.17-7.58 м (8H, 7H _{аром.} +NCF ₂), 8.00 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 8.72 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.03 с (1H, HC=N), 13.54 ш.с. (1H, COOH)
4г	1705, 1730	-	1630	2230-2860	1.28 т (3H, CH ₃ , J 7.0 Гц), 2.36 с (3H, CH ₃), 3.79 с (3H, CH ₃ O), 4.29 к (2H, CH ₂ , J 7.0 Гц), 6.78 с (1H, HC=C), 7.07-7.54 м (6H _{аром.}), 7.89 д (2H _{аром.} , J 7.4 Гц), 8.71 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 8.99 с (1H, HC=N), 13.47 ш.с. (1H, COOH)
4д	1700, 1730	3285	1620	-	1.25 т (3H, CH ₃ , J 7.2 Гц), 1.34 т (3H, CH ₃ , J 6.8 Гц), 4.20 к (2H, CH ₂ , J 7.2 Гц), 4.38 к (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 6.62 с (1H, HC=C), 7.44-7.58 м (3H _{аром.}), 7.99 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.81 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 8.99 с (1H, HC=N), 12.82 с (1H, NH)
4е	1700, 1735	3280	1620	-	1.26 т (3H, CH ₃ , J 7.2 Гц), 1.34 т (3H, CH ₃ , J 7.0 Гц), 2.36 с (3H, CH ₃), 4.22 к (2H, CH ₂ , J 7.2 Гц), 4.37 к (2H, CH ₂ , J 7.0 Гц), 6.60 с (1H, HC=C), 7.34 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.83 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.78 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 8.87 с (1H, HC=N), 12.76 с (1H, NH)
4є	1705, 1730	-	1625	-	1.25-1.30 м (6H, 2CH ₃), 3.97 с (3H, CH ₃), 4.23-4.28 м (4H, CH ₂), 6.78 с (1H, HC=C), 7.21-7.61 м (5H, 4H _{аром.} +CHF ₂), 8.43 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 8.62 с (1H, HC=N)
4ж	1705, 1735	-	1630	-	1.28-1.32 м (6H, 2CH ₃), 2.38 с (3H, CH ₃), 4.29 к (2H, CH ₂ , J 7.0 Гц), 4.33 к (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 6.78 с (1H, HC=C), 7.06-7.14 м (3H _{аром.}), 7.35-7.48 м (3H _{аром.}), 7.89 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.68 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.01 с (1H, HC=N)

Результати дослідження гіпоглікемічної дії синтезованих сполук наведені у табл. 4 і показують, що вони здатні впливати на вуглеводний обмін, про що свідчать показники вмісту глюкози в крові на різних етапах після введення речовин. Практично всі сполуки знижували концентрацію глюкози, але з різною силою. Із тестованих речовин найбільшою активністю відзначалися сполуки **4б**

та **4є**, які суттєво перевищували референтний препарат піоглітазон (табл. 4, 5). Гіпоглікемічна активність обох сполук була між собою достатньо близькою за показниками, оскільки вони є спорідненими структурами, хоча у вигляді, відповідно, карбонової кислоти та етилового естеру.

В той же час між вказаними сполуками також спостерігалася різниця в активності – більшу ефек-

Таблиця 3

Спектри ЯМР ^{13}C сполук **4а, в, г, д, є**

Сполука	δ , м.ч.													
	H_3C	H_2CO	$\text{HC}=\text{C}$	R^2	C^5 піразол	C^3 піразол	R^3	C^4 піразол	$\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$	$\text{HC}=\text{N}$	C^4 тіазол	C^2 тіазол	C^5 тіазол	$\text{C}(\text{O})\text{OEt}$
4а	14.27	61.31	114.27	120.08, 127.16, 129.47, 138.05	142.91	143.39	-	120.08	151.64	152.67	161.47	162.84	163.82	165.41
4в	15.0	61.41	116.21	110.68, 127.42, 129.92, 138.38	141.57	143.45	115.16, 118.34, 119.02, 130.80, 143.45	120.22	151.08	152.68	159.88	162.81	164.07	165.43
4г	13.64	61.44	114.49	20.24, 119.76, 124.62, 129.72, 134.69	141.74	143.24	58.09, 113.76, 118.17, 127.02, 128.97, 141.17, 159.04	119.73	151.32	152.72	159.63	162.80	164.07	165.53
4д	13.95 14.09	61.02 61.24	114.40	119.58, 127.81, 129.31, 138.51	142.36	142.81	-	121.38	151.45	152.73	161.31	163.15	165.38	165.35
4є	13.87 13.94	60.63 61.41	118.83	116.13, 117.08, 118.83, 129.80, 140.78	141.07	141.59	-	120.80	151.05	152.54	159.79	164.07	164.07	165.30

тивність зниження цукру реєстрували під впливом естеру **4є**. Також проглядалась різниця у швидкості настання дії: сполука **4б** повільніше викликала зниження вмісту глюкози в крові, але її ефект утримувався довше, ніж у сполуки **4є**. Такий факт підтверджується збереженням гіпоглікемічної дії навіть через добу після введення кислоти **4б**. В цих умовах вміст глюкози визначався на рівні від $-14,4\%$ до $-18,7\%$, а після введення естеру **4є** – від 0 до $+8,1\%$ у порівнянні з вихідним станом. В той же час естер **4є** ініціював зниження концентрації глюкози в крові дещо пізніше, але його гіпоглікемічний ефект був сильнішим та коротшим за терміном впливу на вуглеводний обмін і утримання ефекту гіпоглікемії.

Таким чином, синтезовані нові похідні тіазолідинонів, особливо сполуки **4б** та **4є**, після їх ретельного доклінічного вивчення та дослідження токсичних властивостей і безпечності можуть стати претендентами для створення нових гіпоглікемічних засобів.

Експериментальна хімічна частина

^{13}C -спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в табл. КВr. Спектри ЯМР ^1H зареєстровані на спектрофотометрі Varian-Gemini (300 МГц) в розчині $\text{DMSO}-d_6$, внутрішній стан-

дарт – тетраметилсилан. Хроматомас-спектри отримані на приладі PE SCIEX API 150 EX [детектори UV (254 нм) та ELSD].

4-[[(Амінокарбонотіоїл)гідразоно]метил]-1H-піразол-3-карбонові кислоти (3а-г) та їх етилові естери (3д-ж). Суміш 0,01 Моль альдегіду **1а-д** та тіосемікарбазиду **2а-в** в 10 мл крижаної оцтової кислоти кип'ятили впродовж 30 хв. Розчинник відганяли до половини початкового об'єму, осад відфільтровували, промивали холодним етанолом і кристалізували з етанолу.

4-{2-[(2-Етокси-2-оксоетиліден)-4-оксо-1,5-тіазолідин-2-іліден]-гідразоно}метил-1H-піразол-3-карбонові кислоти (4а-г) та їх етилові естери (4д-ж). До розчину 0,002 Моль тіосемікарбазону (**3а-ж**) в 15 мл етанолу додавали 0,34 г (0,002 Моль) діетилацетилендикарбоксилату і кип'ятили впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували і кристалізували з етанолу.

Експериментальна біомедична частина

Гіпоглікемічну активність отриманих сполук досліджували на білих безпородних мишах обох статей масою 20-30 г. Тварин розділяли на 3 групи: 1) контрольна, в якій перорально зондом вводили розчинник: 0,1 мл диметилсульфоксиду +

Таблиця 4

Динаміка змін рівня глюкози в крові мишей у різні періоди після перорального введення досліджуваних речовин (4а-4ж)

Сполука	Доза, мМ/кг	Час після введення речовин, год					
		В.р.	1	3	5	8	24
Контроль	0,3 мл	7,4±0,2	7,3±0,3	6,6±0,2	6,9±0,3	6,9±0,3	7,3±0,2
Піоглітазон	0,002805	7,2±0,5	6,9±0,4	6,3*±0,3	6,5*±0,3	6,5*±0,3	7,4±0,3
	0,02805	6,5±0,4	6,2±0,4	5,2*±0,3	5,7*±0,5	5,8*±0,4	7,0±0,3
	0,02805	7,1±0,5	6,6±0,4	5,7*±0,4	5,1*±0,3	6,1*±0,4	7,0±0,5
4 а	0,002419	8,1±0,6	7,1±0,5	6,6±0,5	6,2±0,5	5,3*±0,4	7,4±0,5
	0,02419	9,6±0,5	7,2*±0,4	7,4*±0,5	7,2*±0,5	7,0*±0,4	8,9±0,6
	0,2419	8,1±0,6	5,8*±0,4	3,5**±0,3	4,5**±0,3	3,5**±0,3	7,8±0,5
4 б	0,002342	9,0±0,6	7,9±0,6	7,4±0,5	5,2**±0,3	6,5**±0,3	7,7±0,5
	0,002342	8,0±0,6	7,2±0,5	5,3*±0,3	5,2**±0,3	4,7**±0,3	6,8±0,5
	0,002342	8,0±0,7	6,0±0,5	5,4*±0,4	3,3**±0,3	3,5**±0,3	6,5±0,4
4 в	0,001749	6,9±0,5	6,8±0,6	5,7±0,5	6,9±0,4	6,0±0,4	7,0±0,4
	0,01749	8,4±0,6	7,3±0,5	5,4*±0,4	6,5*±0,4	6,0*±0,4	8,0±0,4
	0,01749	7,4±0,5	6,6±0,5	5,4*±0,4	4,5**±0,4	4,2**±0,3	6,1±0,5
4 г	0,0022265	6,7±0,5	6,5±0,5	6,0±0,5	6,0±0,4	4,1**±0,4	7,3±0,5
	0,022265	7,8±0,6	6,4±0,5	6,4*±0,4	7,6±0,5	6,1*±0,5	7,5±0,5
	0,22265	8,5±0,5	7,5±0,5	5,4*±0,4	7,2±0,5	5,8*±0,4	8,4±0,5
4 д	0,002491	8,3±0,6	6,7±0,5	6,9*±0,4	6,4*±0,4	6,6*±0,3	7,8±0,4
	0,02491	7,4±0,5	5,4*±0,4	5,5*±0,4	5,8*±0,5	6,4±0,5	8,0±0,5
	0,2491	7,5±0,5	5,9*±0,4	5,9*±0,4	5,2*±0,5	5,8±0,5	7,5±0,5
4 е	0,001860	8,2±0,6	6,7±0,5	5,1*±0,4	4,8*±0,3	4,5*±0,3	8,0±0,5
	0,01860	6,9±0,5	7,2±0,6	5,4*±0,4	7,2±0,6	6,3±0,5	6,9±0,5
	0,1860	7,3±0,6	7,1±0,6	6,0±0,5	4,5**±0,4	3,8**±0,3	3,5*±0,3
4 є	0,002121	8,5±0,6	6,8±0,5	5,7*±0,4	5,8*±0,4	7,0±0,5	6,6±0,5
	0,02121	7,7±0,6	6,3±0,5	4,1**±0,3	3,3**±0,3	3,5**±0,3	6,1±0,5
	0,2121	7,4±0,5	5,8*±0,4	3,6*±0,3	3,0**±0,3	2,7**±0,2	6,6±0,5
4 ж	0,001731	9,2±0,6	7,8±0,5	6,9*±0,4	6,4*±0,4	7,0*±0,4	8,7±0,5
	0,01731	8,0±0,5	6,3*±0,4	6,2*±0,4	6,1*±0,4	6,2*±0,3	7,9±0,5
	0,1731	8,9±0,6	7,3±0,5	6,2*±0,4	6,3*±0,4	5,5*±0,3	8,4±0,5

Примітки: В.р. (вихідний рівень); * – P<0,05 відносно вихідного рівня; ** – P<0,05 відносно піоглітазону.

Таблиця 5

Порівняльна динаміка змін рівня глюкози (в %) в крові мишей у різні періоди після перорального введення досліджуваних речовин

Сполука	Доза, мМ/кг	Час після введення речовин, год					
		В.р.	1	3	5	8	24
Контроль	0,3 мл	100%	-1,3	-10,8	-6,7	-6,7	-1,3
Піоглітазон	0,002805	100%	-4,2	-12,5	-9,7	-9,7	2,8
	0,02805	- " -	-4,6	-20,0	-12,3	-10,8	7,7
	0,02805	- " -	-7,0	-19,7	-28,2	-14,1	1,4
4 б	0,002342	100%	-12,2	-17,8	-42,2	-27,8	-14,4
	0,002342	- " -	-10,0	-33,7	-35,0	-41,2	-15,0
	0,002342	- " -	-25,0	-32,5	-58,7	-55,0	-18,7
4 є	0,002121	100%	-20,0	-32,9	-31,8	-17,6	6,0
	0,02121	- " -	-18,2	-46,7	-57,1	-54,5	8,1
	0,2121	- " -	-21,6	-51,4	-59,5	-63,5	0

0,2 мл 3% крохмального гелю; 2) група мишей, яким вводили препарат порівняння піоглітазон; 3) піддослідна, яка отримувала синтезовану сполуку у вказаному розчиннику.

Первинний скринінг давав можливість відібрати похідні з наявною здатністю впливати на концентрацію глюкози в крові, порівняти їх гіпоглікемічний ефект з дією референтного препарату. Оцінку проводили шляхом порівняння змін концентрації глюкози в крові перед введенням досліджуваних речовин та через 1, 3, 5, 8 та 24 год після цього. Рівень глюкози в капілярній крові з хвоста миші визначали глюкометром BIONIME Rightest GM 110 (Швейцарія), зареєстрованим у МОЗ України за №7674/2008. Сполуки вводили в дозах 0,001731-0,002491, 0,01731-0,02491 та 0,1731-0,2491 мМ/кг для відбору найактивніших з них.

Отримані результати обробляли з визначенням достовірності відмінностей між показника-

ми піддослідних і контрольних тварин та препаратом порівняння ($p \leq 0,05$) з використанням стандартних програм Microsoft Excel [24, 25].

Висновки

1. Розроблено метод синтезу нових 1,3-тіазолідиновмісних поліфункціональних похідних піразолу, який ґрунтується на взаємодії 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх етилових естерів із тіосемікарбазидом та подальшою циклоконденсацією утворених 4-піразолітїосемікарбазонів із діетилацетилендикарбоксилатом.

2. Встановлено, що синтезовані сполуки викликають гіпоглікемічний дозозалежний ефект у мишей, який суттєво перевищує цукрознижувальну дію референтного препарату піоглітазону. При цьому найвищу гіпоглікемічну активність проявляють піразол-3-карбонова кислота **4б** та естер **4є**, причому перша з них переважає за тривалістю ефекту, а друга – за активністю.

Література

1. Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z. *The Lancet*, 2005, Vol. 365, pp.1415-1428.
2. Khan S. E. *Diabetologia*, 2003, Vol. 46, No.1, pp.3-19.
3. Yarosh O. K. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*, 2011, No.5(24), pp.390-392.
4. Yarosh O. K. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*, 2011, No.5(24), pp. 393-394.
5. Yarosh O. K., Denysenko O. M., Rodik R. V., Kalchenko V. I. *Materialy dopovidey naukovoho seminaru. Hurzuf*, 2013, pp.15-20.
6. Shimabukuro M., Zhou Y. T., Lee Y., Unger R. U. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, Vol. 273, pp.3547-3550.
7. Nissen S. E., Wolski K. *New England Journal of Medicine*, 2007, Vol. 356, pp.2457-2471.
8. Lincoff A. M., Wolski K., Nockols S. J., Nissen S. E. *Journal of American Medicine*, 2007, Vol. 298, pp.1180-1188.
9. Guzman-Perez A., Webster R. T., Allen M. C., Broun J. A., Buchholz A. R., Cook E. R., Day W. W., Hamanaka E. S., Kennedy S. P., Knight D. R., Kowalczyk P. J., Marala R. P., Mularski C. J., Novomisle W. A., Ruggeri R. B., Tracy W. R., Hill R. J. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2001, Vol. 11, No.6, pp.803-807.
10. Roelfan S. G., Arnold C., Wllnga K. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 1979, Vol. 84, No.2, pp.406-409.
11. Vovk M. V., Bratenko V. O., Chornous V. O. 4-Funktsionalno zamishcheni pirazoly. *Chernintsi*, 2008, Prut, pp.203-220.
12. Perez-Fernandez R., Goya P., Elguero J. *Arkivoc*, 2014, pp.233-293.
13. Gregory R., Greg A., Beverly B., Christine B., Bork B., Bryan F. B., Michele E. G., Jiaping D. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2001, Vol. 44, No.16, pp.2601-2616.
14. Hernandez-Varguez E., Agoayo-Ortiz R., Ramirez-Espinoza J. J., Estrada-Soto S., Hernandez-Luis F. *Europien Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, Vol. 69, No.1, pp.10-21.
15. Bhosle M. R., Mali J. R., Pal S., Srivastava A. K., Mane R. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2014, Vol. 24, No.12, pp.2651-2654.
16. Bratenko M. K., Barus M. M., Vovk M. V. *Khimiya heterotsiklicheskih soedinenii – Chemistry of heterocyclic compounds*, 2009, No.12, pp.1817-1822.
17. Hassan A. A., Shawky A. M., Shehata H. S. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2012, Vol. 49, No.1, pp.21-37.
18. Holla B. S., Malini K. V., Rao B. S., Sarojini B. K., Kumari N. S. *Europien Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, Vol. 38, No.3, pp.3313-3318.
19. Hildegard J., Seifert K., Johne S., Bluka E. *Pharmazie*, 1978, Vol. 33, No.2, pp.259-265.
20. Cukovali A., Yilmaz I., Gur S., Kazaz C. *Europien Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, Vol. 41, No.2, pp.201-207.
21. Neokhoritis C. G., Zagdanes-Tzitzikas T., Stefaniodu-Stefonotou J. *Synthesis*, 2014, No.5. pp.537-585.
22. Hassan A. A., Shehata H. S., Dopp D. *Journal of Chemical Research*, 2008, No.12, pp.725-730.
23. Benmohammed A., Khoumeri O., Diafri A., Terme T., Vanelle P. *Molecules*, 2014, Vol. 19, pp.3068-3083.
24. Montsevichute-Eringene E. V. *Patologicheskaya fiziologiya*, 1964, No.4, s. 71-78.
25. *Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv. Metodychni rekomendatsii. Red. O. V.Stefanov. Kyiv, 2001, 527 s.*

Надійшла до редакції 15.01.2015 р.