

УДК 547.781.4 + 547.789 + 615.012: 547.79

СИНТЕЗ, ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НОВИХ ІМІДАЗОЛ-ТІАЗОЛІДИНОВИХ ГІБРИДНИХ СТРУКТУР

В.О.Чорноус*, О.Я.Мельник**, О.М.Глебов**, М.В.Тихоненко**, Л.М.Шеремета**,
О.К.Ярош***, О.М.Денисенко****, Р.В.Родік****, М.В.Вовк****

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

** Івано-Франківський національний медичний університет

*** ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

**** Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: 4-хлоро-5-формілімідазоли; 1,3-тіазолідин-4-он; імідазол-тіазолідинові структури; синтез; гіпоглікемічна активність; гостра токсичність

Наведена коротка характеристика цукрового діабету 2-го типу як захворювання, пов'язаного із порушенням вуглеводного обміну, спричиненого переважно інсулінорезистентністю та відносною інсулінонедостатністю. Відзначено, що під впливом препаратів ряду глітазонів можливе виникнення патологій, що є вагомою підставою для системного пошуку нових біоактивних та безпечних для людини сполук гіпоглікемічної дії. Зважаючи на широкий спектр біологічної активності похідних імідазолу та 1,3-тіазолідину, було здійснено синтез їх нових гібридних структур – 5-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів та їх екзогідрованих аналогів 5-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів. Запропонована препаративно зручна схема їх одержання, яка базується на конденсації доступних 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів із 1,3-тіазолідин-4-оном із подальшим гідруванням сформованого екзоциклічного іліденового зв'язку. Результати біомедичних досліджень отриманих сполук у дозах 100, 10 та 1 мг/кг показали, що вони проявляють високу гіпоглікемічну активність, яка на 55% перевершує дію тест-препарату піоглітазону. Гостра токсичність (LD_{50}) найдоступнішого 5-[(1-(4-толіл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діону складає 1292,92 мг/кг при внутрішньоочеревинному шляху введення.

THE SYNTHESIS, HYPOGLYCEMIC ACTIVITY AND ACUTE TOXICITY OF NEW IMIDAZOLE-THIAZOLIDINES HYBRID STRUCTURES

V.O.Chornous, O.Ya.Mel'nyk, O.M.Hliebov, M.V.Tykhonenko, L.M.Sheremeta, O.K.Yarosh, O.M.Denysenko, R.V.Rodyk, M.V.Vovk

Key words: 4-chloro-5-formylimidazoles; 1,3-thiazolidine-4-one; imidazole-thiazolidine structure; synthesis; hypoglycemic activity; acute toxicity

The article presents a brief description of diabetes type 2 as a disease related with carbohydrate metabolism disorder mainly caused by insulin resistance and relative insulin deficiency. It has been noted that pathologies may appear under the action of drugs of the glitazone group; it is a major cause for systematic search for new bioactive and safe compounds with the hypoglycemic action. Considering the wide range of the biological activity of imidazole derivatives and 1,3-thiazolidine the synthesis of new hybrid structures – 5-[(1-aryl-4-chloro-1H-imidazole-5-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-diones and their exohydrated analogues – 5-[(1-aryl-4-chloro-1H-imidazole-5-yl)methyl]-1,3-thiazolidine-2,4-diones has been carried out. A preparative suitable scheme for their obtaining has been proposed, it is based on condensation of available 1-aryl-4-chloro-5-formylimidazoles with 1,3-thiazolidine-4-one and further hydrogenation of the exocyclic ylidene bond formed. The results of biomedical studies of the compounds obtained in the doses of 100, 10 and 1 mg/kg have shown that they have a strong hypoglycemic activity, which exceeds the effect of test drug pioglitazone by 55%. The acute toxicity (LD_{50}) of 5-[(1-(4-tolyl)-4-chloro-1H-imidazole-5-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-dione is 1292.92 mg/kg when injected intraperitoneally.

СИНТЕЗ, ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВЫХ ИМИДАЗОЛ-ТИАЗОЛИДИНОВЫХ ГИБРИДНЫХ СТРУКТУР

В.О.Чорноус, О.Я.Мельник, А.М.Глебов, М.В.Тихоненко, Л.Н.Шеремета, О.К.Ярош, О.М.Денисенко, Р.В.Родик, М.В.Вовк

Ключевые слова: 4-хлор-5-формилимидазолы; 1,3-тиазолидин-4-он; имидазол-тиазолидиновые структуры; синтез; гипогликемическая активность; острая токсичность

Приведена краткая характеристика сахарного диабета 2-го типа как заболевания, которое связано с нарушением углеводного обмена, обусловленного преимущественно инсулинорезистентностью и относительной инсулинонедостаточностью. Отмечено, что под действием препаратов ряда глитазонов возможно возникновение патологий, что является весомой причиной для системного поиска новых биологически активных и безопасных для человека соединений гипогликемического действия. С учетом широкого спектра биологической активности производных имидазола и 1,3-тиазолидина осуществлен синтез их новых гибридных структур 5-[(1-арил-4-хлор-1H-имидазол-5-ил)метилен]-1,3-тиазолидин-2,4-дион и их экзогидрированных аналогов – 5-[(1-арил-4-хлор-1H-имидазол-5-ил)метил]-1,3-тиазолидин-2,4-ди-

онов. Предложена препаративно удобная схема их получения, которая основана на конденсации доступных 1-арил-4-хлор-5-формилимидазолов с 1,3-тиазолидин-4-оном с последующим гидрированием сформированной экзоциклической илиденовой связи. Результаты биомедицинских исследований полученных соединений в дозах 100, 10 та 1 мг/кг показали, что они проявляют мощную гипогликемическую активность, которая на 55% превышает действие тест-препарата пиоглитазона. Острая токсичность (LD₅₀) наиболее доступного 5-[(1-(4-толил)-4-хлор-1H-имидазол-5-ил]метилена]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет 1292,92 мг/кг при интраперитонеальном введении.

В останні роки цукровий діабет другого типу (ЦД-2) набув безпрецедентних темпів поширення і став однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я як у розвинутих країнах, так і в країнах, що розвиваються. За прогнозами експертів ВООЗ число хворих на цей тип діабету до 2030 р. сягне 552 млн осіб [1].

Основною причиною високої інвалідизації і смертності хворих працездатного віку є макро- і мікросудинні ускладнення ЦД-2. В патогенезі їх розвитку і прогресування ключова роль належить хронічній гіперглікемії [2], адже навіть межеве підвищення рівня глюкози в крові викликає достовірний ріст поширеності серцево-судинної патології.

Масштабні рандомізовані дослідження [3-7] виявили значення жорсткого гіпоглікемічного контролю в зниженні ризику розвитку діабетичних судинних ускладнень, що вимагає проведення агресивної тактики лікування ЦД-2 із використанням ефективних і безпечних цукрознижуючих препаратів, що дозволить досягти цільового рівня глікемії і попередити прогресування атеросклерозу [8, 9].

Серед вживаних на теперішній час пероральних цукрознижуючих препаратів найпотужнішою дією характеризуються сполуки ряду тiazолідиндіонів (ТЗД), для яких ще використовується узагальнююча назва «глїтазони». Препарати цієї групи є синтетичними лігандами ядерних γ -рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом – PPAR γ . Їх основний терапевтичний ефект полягає у збільшенні чутливості периферійних тканин до інсуліну і, як наслідок – у поліпшенні утилізації глюкози. Дія препаратів пов'язана з їх впливом на експресію генів в адипоцитах і активацією диференціювання преадипоцитів в адипоцити, що приводить до утворення популяції чутливих до інсуліну жирових клітин [10]. При цьому терапія ТЗД сприяє зниженню ризику розвитку ускладнення серцево-судинних захворювань: гіперглікемії, гіпертонії, дисліпідемії, маркерів ендотеліального запалення, а також маркерів підвищеного тромбоутворення [11].

В той же час під впливом глїтазонів у пацієнтів можливе підвищення чутливості до інсуліну гепатоцитів та периферійних тканин, зростання інсулінозалежних витрат глюкози, зменшення виведення глюкози з печінки, зниження рівня глюкози, інсуліну і глюкозильованого гемоглобіну у крові, а також інші патології. Зокрема, у 2012 р. було різко обмежене використання медичного препарату піоглітазону [12-14] (5-{4-[2-(5-етилпіри-

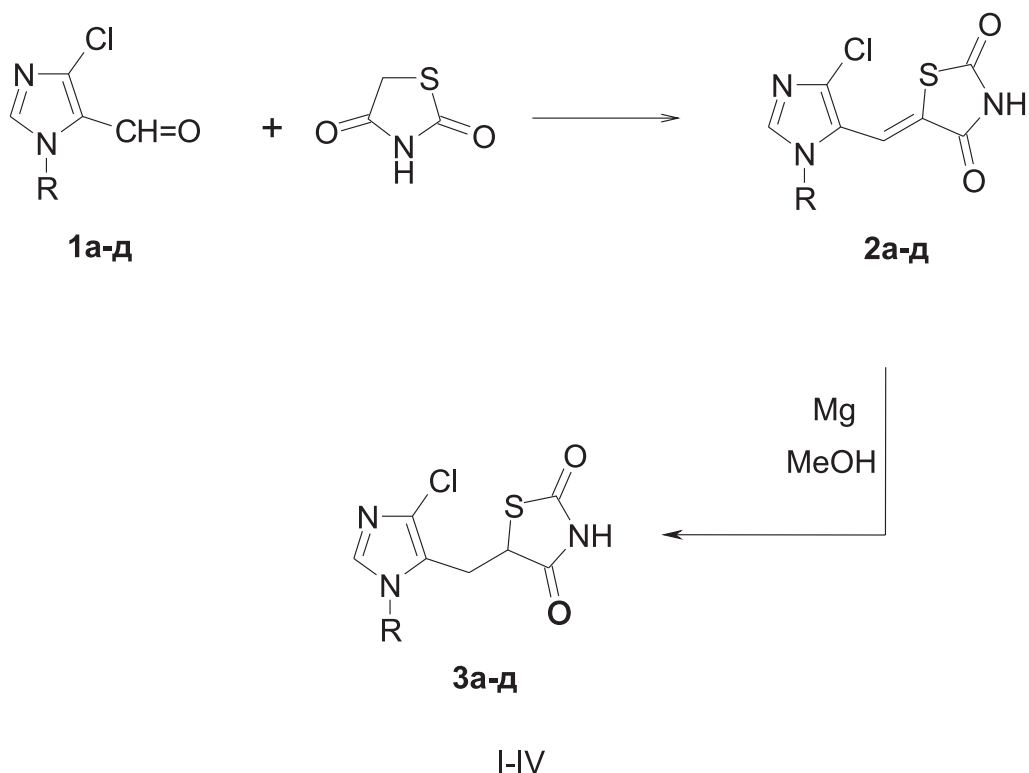
дин-2-іл)етокси]бензил}тиазолідин-2,4-діон), оскільки виникли підозри щодо можливості серйозних побічних кардіоваскулярних ефектів, змін у ліпідному профілі, а також при тривалому застоюванні високого ризику розвитку раку нирок [15]. Перераховані факти є вагомою підставою для системного пошуку нових біоактивних та безпечних сполук гіпоглікемічної дії.

Зважаючи на широкий спектр біологічної активності похідних імідазолу [16, 17] та 1,3-тиазолідину [18, 19], поставлене завдання вирішувалось синтезом їх нових гібридних структур 5-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилена]-1,3-тиазолідин-2,4-діонів **2а-д** та їх екзогідрованих аналогів 5-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тиазолідин-2,4-діонів **3а-д**.

Для одержання сполук **2а-е** нами запропонована препаративно зручна схема, яка базується на конденсації доступних 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів **1а-д** [20] із 1,3-тиазолідин-4-оном. Показано, що при двогодинному нагріванні реагентів у киплячому толуолі в присутності каталітичних об'ємів оцтової кислоти та піперидину утворюються цільові продукти з виходами 67-80%. Подальшим відновленням їх экзоциклического C=N зв'язку магнієм у метанольному розчині отримані 5-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тиазолідин-2,4-діони **3а-д** із виходами 67-73% (схема).

Утворення гібридних імідазол-тиазолідинових структур підтверджено результатами вимірів їх фізико-хімічних параметрів (табл. 1-3), серед яких найдоказовішими є спектри ЯМР ¹H із синглетами протонів HC= при 7.11-7.30 м.ч. (сполуки **2а-д**) та двома дублетами дублетів діастереотопних протонів метиленової групи в діапазонах 3.09-3.18 та 3.41-3.44 м.ч. та дублетом дублетів протонів H⁵ тiazолідинового циклу в діапазоні 4.31-4.40 м.ч. (сполуки **3а-д**). У спектрах ЯМР ¹³C сигнали атомів вуглецю групи HC= сполук **2а-д** прописуються при 116 м.д., атомів вуглецю метиленового містка – при 25-26 м.ч., а атомів C⁵ тiazолідинового циклу – при 50 м.ч.

Результати досліджень впливу сполук **2а,в,д** та **3а,в,д** на концентрацію глюкози в крові лабораторних тварин наведені у табл. 4. Отримані дані переконливо свідчать про їх здатність знижувати вміст глюкози в крові, тобто проявляти гіпоглікемічну дію, причому більш ефективно, ніж референтний препарат піоглітазон. Гіпоглікемічний ефект даних сполук збільшується поступово та досягає максимуму через 3-5 годин, він є дозоза-



1-3, R=Ph (а), 2-MeC₆H₄ (б), 3-MeC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г), 4-MeOC₆H₄ (д).

Схема

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **2а-д**, **3а-д**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
2а	74	>250	306	51.33	2.48	13.95	C ₁₃ H ₈ ClN ₃ O ₂ S	51.07	2.64	13.74
2б	76	>250	320	52.68	3.02	13.31	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	52.59	3.15	13.14
2в	76	>250	320	52.32	3.04	13.29	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	52.59	3.15	13.14
2г	80	>250	320	52.40	3.32	13.31	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	52.59	3.15	13.14
2д	67	246-247	336	49.83	3.15	12.38	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S	50.08	3.00	12.52
3а	68	201-202	308	50.95	3.09	13.81	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	50.74	3.28	13.65
3б	70	222-223	322	52.54	3.84	12.87	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	52.26	3.76	13.06
3в	69	190-192	322	52.12	3.61	13.24	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	52.26	3.76	13.06
3г	73	195-196	322	52.50	3.85	13.14	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	52.26	3.76	13.06
3д	67	146-147	338	50.03	3.38	12.27	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S	49.78	3.58	12.14

лежним, тобто максимальний ефект спостерігається в дозі 100 мг/кг.

Проміж тестованих речовин найбільшою активністю відзначаються сполуки **2в** та **3а** (кожна в своїй групі), які було обрано для більш детальних досліджень. Відносні (у відсотках) зміни вмісту глюкози в крові після введення даних сполук наведено у табл. 5 та на рисунку. Так, сполука **2в** вже з другої години після введення викликає тривалий гіпоглікемічний ефект (до 55%) значно більший, ніж у піоглітазону. Сполука **3а** в аналогічних дозах теж перевершує піоглітазон, але діє більш

повільно. Суттєвою і достовірною різницею в дії цих класів сполук є швидкість настання гіпоглікемічного ефекту, що добре видно з рисунку. У сполуки **2в** він розвивається швидше за сполуку **3а**, але різниця між ефективністю в точках 3, 5 та 8 год вже не є достовірною, тобто сполуки діють практично з однаковою ефективністю. Через 24 год сполука **2в** знову достовірно більш ефективна, ніж **3а**.

Таким чином, відновлення подвійного зв'язку у сполуках **2а,в,д** як метод їх структурного наближення до піоглітазону не приводить до посилення гіпоглікемічної дії і навіть зменшує швидкість

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР ^1H спектри сполук **2а-д, 3а-д**

Сполука	ІЧ-спектр, KBr , ν , cm^{-1}				Спектри ЯМР ^1H , δ , м.ч.
	C=C	C=O	C=O	N-H	
2а	1612	1711	1740	3476	7.30 с (1H, HC=), 7.52-7.61 м (5H _{аром.}), 8.24 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.60 (NH).
2б	1614	1713	1742	3470	2.04с (3H, CH ₃), 7.11с (1H, HC=), 7.44-7.53м (4H _{аром.}), 8.16с (1H, H ² _{імідазол}), 12.58 с (1H, NH).
2в	1614	1715	1744	3472	2.39с (3H, CH ₃), 7.29-7.49 м (5H, 4H _{аром.} +HC=), 8.18с (1H, H ² _{імідазол}), 12.52с (1H, NH).
2г	1611	1710	1742	3475	2.40 с (3H, CH ₃), 7.27 с (1H, HC=), 7.40 с (4H _{аром.}), 8.19 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.58 (1H, NH).
2д	1614	1708	1745	3478	3.84 с (3H, CH ₃ O), 7.08 д (2H _{аром.} , J8.8Гц), 7.26 с (1H, HC=), 7.45 д (2H _{аром.} , J8.8Гц), 8.17 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.59с (1H, NH).
3а		1703	1755	3470, 3482	3.18 дд (1H, ¹ J16.0 Гц, ² J5.6 Гц), 3.43 дд (1H, ¹ J16.0 Гц, ² J5.0 Гц), 4.39 дд (1H, ¹ J10.0 Гц, ² J5.0 Гц), 7.29-7.58 м (5H _{аром.}), 7.86с (1H, H ² _{імідазол}), 12.09 с (1H, NH).
3б		1700	1752	3470, 3486	3.09 дд (1H, ¹ J15.8 Гц, ² J5.2 Гц), 3.41 дд (1H, ¹ J15.8 Гц, ² J5.2 Гц), 4.31 дд (¹ J10.4 Гц, ² J5.2 Гц), 7.39-7.49 м (4H _{аром.}), 7.80 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.08с (1H, NH).
3в		1702	1755	3474, 3489	2.39 с (3H, CH ₃), 3.16 дд (1H, ¹ J16.2 Гц, ² J5.0 Гц), 3.44 дд (1H, ¹ J16.2 Гц, ² J5.0 Гц), 4.39 дд (1H, ¹ J12.0 Гц, ² J5.2 Гц), 7.27-7.48м (4H _{аром.}), 7.82с (1H, H ² _{імідазол}), 12.44с (1H, NH).
3г		1701	1754	3476, 3490	2.38 с (3H, CH ₃), 3.18 дд (1H, ¹ J16.0 Гц, ² J5.2 Гц), 3.42 дд (1H, ¹ J16.0 Гц, ² J5.2 Гц), 4.40 дд (1H, ¹ J10.0 Гц, ² J5.0 Гц), 7.40 с (4H _{аром.}), 7.80 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.08 с (1H, NH).
3д		1703	1757	3472, 3484	3.14 дд (1H, ¹ J16.2 Гц, ² J5.2 Гц), 3.44 дд (1H, ¹ J16.2 Гц, ² J5.2 Гц), 4.40 дд (1H, ¹ J9.8 Гц, ² J5.2 Гц), 7.09 д (2H _{аром.} , J8.6 Гц), 7.43 д (2H _{аром.} , J8.6 Гц), 7.78 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.01с (1H, NH).

Таблиця 3

Спектри ЯМР ^{13}C сполук **2а-д, 3а-д**

Сполука	δ , м.ч.									
	H ₃ C (CH ₃ O)	H ₂ C	HC=	C ⁵ _{тіазолідин}	C ⁵ _{імідазол}	C ⁴ _{імідазол}	C ² _{імідазол}	C ⁴ _{тіазолідин}	C ² _{тіазолідин}	C _{аром.}
2а			116.82	121.86	125.65	131.43	140.08	166.53	167.72	125.72, 129.28, 129.82, 134.86
2б	16.33		116.00	122.29	124.43	131.59	140.53	166.75	167.41	127.04, 128.28, 130.15, 131.39, 133.77, 135.33
2в	18.74		116.27	122.73	124.17	132.11	140.18	166.32	167.48	126.88, 127.94, 129.86, 131.44, 133.52, 135.70
2г	20.32		116.90	121.85	125.44	131.14	139.94	166.66	167.42	125.52, 130.03, 132.29, 139.28
2д	55.36		116.71	122.09	125.08	131.13	140.24	166.72	167.46	114.62, 127.17, 127.52, 159.89
3а		25.98		50.45	127.71	128.14	136.65	174.67	171.20	126.02, 129.04, 129.59, 135.33
3б	16.88	25.92		50.36	122.68	127.34	136.47	174.88	171.14	128.07, 127.89, 129.83, 131.26, 134.07, 135.72
3в	20.47	25.98		50.05	122.99	128.05	136.53	174.65	171.16	122.65, 126.38, 129.61, 129.91, 135.21, 139.61
3г	20.65	26.00		50.24	122.71	128.00	136.57	174.65	171.15	125.74, 130.05, 132.82, 138.92
3д	55.07	25.12		50.17	122.41	128.74	136.44	172.68	170.64	115.07, 126.93, 127.80, 157.14

Таблиця 4

Динаміка змін рівня глюкози в крові мишей у різні періоди після перорального введення сполук **2а, в, д, 3а, в, д**

Сполука	Доза, мг/кг	Вихідний рівень	Час після введення речовин, год				
			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	1	7,2±0,5	6,9±0,4	6,3*±0,3	6,5*±0,3	6,5*±0,3	7,4±0,3
	10	6,5±0,4	6,2±0,4	5,2*±0,3	5,7*±0,5	5,8*±0,4	7,0±0,3
	100	7,1±0,5	6,6±0,4	5,7*±0,4	5,1*±0,3	6,1*±0,4	7,0±0,5
2а	1	8,0±0,6	5,7*±0,5	5,8**±0,4	6,3*±0,5	7,1±0,6	7,8±0,7
	10	8,0±0,7	6,1±0,6	5,9*±0,5	5,8*±0,5	6,2*±0,5	7,4±0,6
	100	7,9±0,6	5,6**±0,5	4,7**±0,3	5,2**±0,4	4,8**±0,4	6,5±0,5
2в	1	8,5±0,6	6,6±0,6	5,4*±0,4	5,2*±0,4	5,9*±0,4	7,4±0,6
	10	7,4±0,6	5,7**±0,5	4,7**±0,3	4,0**±0,2	4,8**±0,3	6,4±0,5
	100	7,9±0,5	5,4**±0,3	3,8**±0,2	3,5**±0,2	4,2**±0,2	6,7*±0,4
2д	1	9,5±0,7	7,5±0,5	7,8±0,5	7,7±0,6	8,1±0,7	8,7±0,7
	10	7,4±0,5	5,8*±0,4	5,9*±0,5	5,7*±0,4	5,5*±0,5	7,0±0,6
	100	6,8±0,5	4,9**±0,4	4,5*±0,4	4,0**±0,2	3,6**±0,2	5,3*±0,6
3а	1	8,5±0,5	7,4±0,6	6,1**±0,5	5,4**±0,5	6,1**±0,5	8,0±0,6
	10	8,5±0,6	7,1±0,5	5,7**±0,4	4,9**±0,3	4,7**±0,3	8,1±0,5
	100	8,8±0,4	7,5±0,4	4,8**±0,2	4,1**±0,2	4,4**±0,2	7,6±0,4
3в	1	8,1±0,6	6,8±0,5	5,6*±0,3	5,9*±0,4	6,1*±0,5	7,2±0,7
	10	5,8±0,5	4,7±0,4	3,4**±0,3	4,5*±0,3	4,5*±0,4	6,0±0,6
	100	7,8±0,6	5,2*±0,5	4,5**±0,5	4,5**±0,5	5,9*±0,6	7,0±0,6
3д	1	9,0±0,5	7,1±0,6	5,9*±0,4	6,6*±0,4	7,6*±0,5	8,6±0,6
	10	8,9±0,7	7,1±0,5	5,6*±0,4	5,8*±0,4	7,2±0,5	8,4±0,6
	100	9,1±0,7	6,9*±0,5	5,7*±0,4	5,9*±0,4	7,4±0,5	8,4±0,7

Примітки: * – P<0,05 відносно вихідного рівня; ** – P<0,05 відносно вихідного рівня та піоглітазону.

Таблиця 5

Порівняльна динаміка змін рівня глюкози (в %) в крові мишей у різні періоди після перорального введення сполук **2в, 3а**

Сполука	Доза, мг/кг	Вихідний рівень	Час після введення речовин, год				
			1	3	5	8	24
Контроль	0,3 мл	100%	-0,5±0,03	-10,5±1,0	-5,8±0,4	6,1±0,4	-0,02±
Піоглітазон	1	100%	-2,2±0,2	-11,7±0,8	-8,2±0,6	-8,3±0,6	3,5±0,3
	10	"-	-4,3±0,3	-18,1±1,0	-12,5±1,1	-9,7±0,7	9,1±0,5
	100	"-	-6,0±0,4	-18,6±1,7	-28,1±2,2	-13,3±1,2	1,2±0,2
2в	1	100%	-22,8*±2,1	-36,7*±2,9	-38,4±2,4	-30,1±2,1	-13,2*±1,4
	10	"-	-22,2*±2,0	-36,5±2,3	-45,4±2,3	-35,4±2,2	-13,1*±1,1
	100	"-	-31,4*±2,4	-51,6±2,7	-55,5±3,2	-46,8±2,2	-15,5±1,3
3а	1	100%	-11,9*±1,0	-29,0*±2,4	-36,2±3,4	-28,3±2,3	-6,2*±0,6
	10	"-	-15,9*±1,1	-31,8±2,3	-41,2±2,5	-44,4±2,8	-4,4*±0,4
	100	"-	-15,7*±1,7	-45,5±2,0	-53,1±2,6	-49,8±2,3	-13,1±1,4

Примітки: * – P<0,05 достовірна різниця між сполуками **2в** та **3а** в аналогічних дозах.

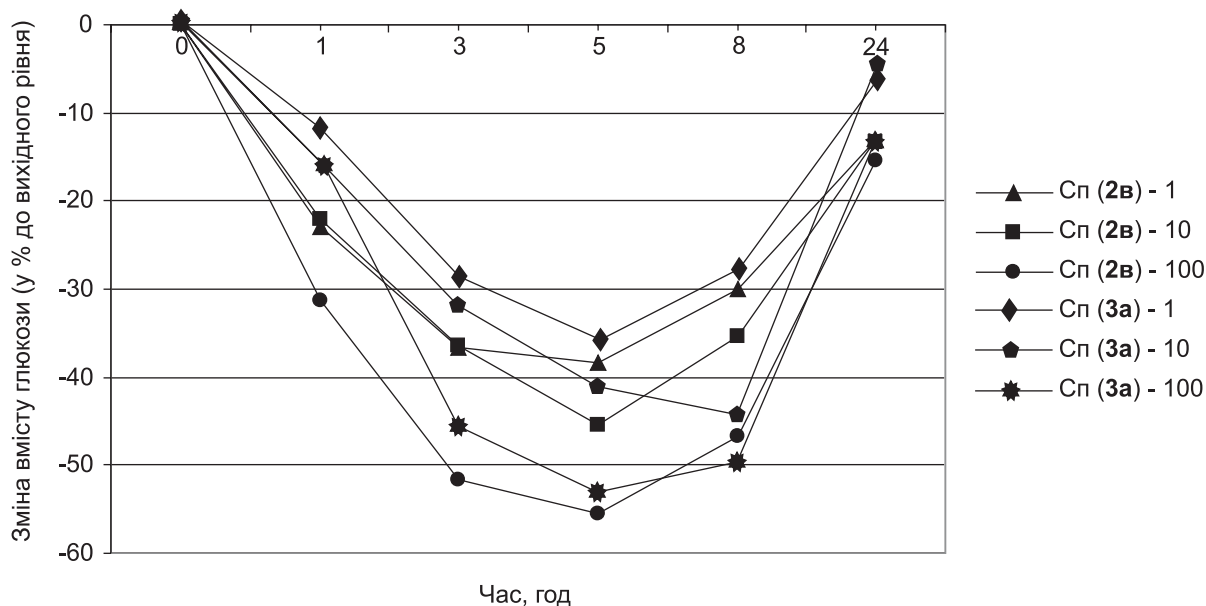


Рис. Вплив досліджуваних сполук Сп (2в) та Сп (3а) в дозах 1, 10 та 100 мг/кг на концентрацію глюкози в крові мишей.

настання ефекту та його тривалість. Загалом синтезовані сполуки після їх доклінічних досліджень та ретельного вивчення безпечності можуть стати перспективними претендентами для створення нових гіпоглікемічних засобів.

За результатами прогнозування параметрів гострої токсичності для найбільш доступної сполуки **2г** у програмі GUSAR було визначено, що LD_{50} при внутрішньоочеревинному шляху введення складає 759,1 мг/кг маси тіла, LD_{50} при пероральному введенні складає 1412 мг/кг маси тіла. Досліджувана сполука програмним забезпеченням GUSAR була віднесена до V класу токсичності при внутрішньоочеревинному введенні та до IV класу токсичності – при пероральному.

Грунтуючись на отриманих за допомогою програми GUSAR розрахункових даних, досліджувана сполука була введена експериментальній групі тварин «Дослід 1400 п/о» пероральним шляхом з розрахунку 1400 мг/кг маси тіла. Одразу після введення ДС було відзначено незначне пригнічення тварин, що супроводжувалось зменшенням рухової активності та відмовою від їжі та води. Впродовж перших 3-4 год тварини групувались в куті клітки, частота дихальних рухів залишалась майже незмінною, але вже через 5 год вказані симптоми зникали і тварини не відрізнялись за поведінковими показниками від інтактних тварин. Впродовж наступних 14 діб загибелі тварин виявлено не було, LD_{50} у даної групи тварин визначити не вдалося.

У групі тварин «Дослід 1000 в/о» загинула 1 тварина через 19 годин після введення індивідуальної розрахованої дози сполуки, а в групі тварин «Дослід 1400 в/о» загинуло 4 тварини: через 1,5 години, через 5 годин, через 19 та 20 годин після введення розрахованої індивідуальної дози ДС.

Відповідно розрахункові параметри гострої токсичності при внутрішньоочеревинному шляху введення склали: $LD_{16} = 1009,49$ мг/кг, $LD_{50} = 1292,92$ мг/кг, $LD_{84} = 1576,35$ мг/кг та $LD_{100} = 1718,06$ мг/кг.

Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри сполук у KBr записані на приладі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ЯМР¹H та ¹³C в ДМСO-d₆ виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent 1100\DAD\HSD\VLG 119562.

5-[(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-они (2а-д). До суміші 0,005 Моль відповідного 5-форміл-4-хлороімідазолу (**1а-д**), 0,59 г (0,005 Моль) 1,3-тіазолідин-2,4-діону у 20 мл сухого толуолу додають 0,5 мл оцтової кислоти та 0,5 мл піперидину. Суміш нагрівають при кипінні впродовж 2-х год, осад, що утворився, відфільтровують, промивають етанолом, водою та кристалізують із диметилформаміду.

5-[(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони (3а-д). До 30 мл сухого метанолу при перемішуванні додають 0,12 г (0,005 Моль) магнію (стружки) і 1 кристалик йоду, а через 5 хв додають 0,001 Моль відповідного [(імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діону (**2а-д**). Реакційну суміш перемішують до розчинення магнію, фільтрують, фільтрат підкислюють оцтовою кислотою і додають 50 мл води. Органічну фазу екстрагують метиленхлоридом, сушать, випарюють розчинник, залишок кристалізують з етанолу.

Експериментальна біомедична частина

Гіпоглікемічну активність отриманих сполук досліджували у відповідності до методичних ре-

комендацій [21] на білих безпородних мишах обох статей масою 20-30 г. Тварин розділяли на 3 групи: 1) контрольна, в якій тваринам перорально зондом вводили розчинник: 0,1 мл диметилсульфоксиду + 0,2 мл 3% крохмального гелю; 2) група мишей, яким вводили препарат порівняння піоглітазон; 3) піддослідна група мишей, які отримували 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 1, 10 та 100 мг/кг для відбору найактивніших з них.

Отримані результати обробляли з визначенням достовірності відмінностей між показниками піддослідних і контрольних тварин та препаратом порівняння ($p \leq 0.05$) за методикою [22].

Експериментальне дослідження гострої токсичності згідно з рекомендаціями [21] проведене на 34 білих безпородних лабораторних щурах середньою масою 160-180 г, які після карантину були випадково розподілені на 5 груп: групу «Контроль 1400 і» склали інтактні тварини; тваринам групи «Дослід 1400 п/о» ДС за допомогою зонду вводили у шлунок у 2%-ному крохмальному гелі із розрахунку 1400 мг/кг маси тіла; тваринам групи «Контроль 1400 в/о» внутрішньоочередовно вводили суміш диметилсульфоксиду з водою для

ін'єкцій у співвідношенні 1:2 у кількості 1,5 мл; тваринам групи «Дослід 1400 в/о» та «Дослід 1000 в/о» ДС з розрахунку відповідно 1400 мг/кг та 1000 мг/кг маси тіла вводили внутрішньоочередовно у 1,5 мл суміші диметилсульфоксиду з водою для ін'єкцій у співвідношенні 1:2.

Визначення параметрів гострої токсичності при експериментальному дослідженні проводили шляхом одноразового введення ДС. Спостереження за тваринами проводили протягом 14 діб, причому протягом першої доби за тваринами спостерігали безперервно. З метою реєстрації картини інтоксикації враховували загальний стан тварин, поведінкові реакції, динаміку зміни маси тіла, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість та оборотність, а також терміни загибелі щурів. Розрахунок LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} та LD_{100} здійснювали методом найменших квадратів із використанням пробіт-аналізу. Тварин усіх груп утримували на стандартному раціоні віварію з доступом до води та їжі *ad libitum*.

Висновки

1. Конденсацією доступних 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів із 1,3-тіазолідин-4-оном синтезовані 5-[[1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони, відновленням яких магнієм у метанолі отримані їх екзогідровані аналоги 5-[[1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони.

2. Результати біомедичних досліджень отриманих сполук у дозах 100, 10 та 1 мг/кг показали, що вони проявляють потужну гіпоглікемічну активність, яка значно перевершує дію тест-препарату піоглітазону.

Література

1. Sunstov Yu. I. *Sakharnyi diabet*, 2012, No.1, pp.6-11.
2. Cleary P, Orhard T, Zimman B. *Coronary calcification in the diabetes control and complication trial (DCCT/EDIC) cohort for the DCCT/EDIC study group program and abstract of ADA 63-rd Annual Scientific Session*. New Orleans, Louisiana, 2003.
3. Yarosh O. K. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*, 2011, No.5(24), pp.390-392.
4. Turner R. *The Lancet*, 1998, Vol. 352, pp.837-852.
5. Kahn S. E., Zimman B., Lachin J. M. *Diabetes Care*, 2008, Vol. 31, pp.845-851.
6. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. *New England Journal of Medicine*, 2008, Vol. 358, pp.2560-2572.
7. Wilcox R., Kupfer S., Erdman E. *American Heart Journal*, 2008, Vol. 155, pp.712-717.
8. Halmann R. R., Paul S. K., Bethel M. A. *New England Journal of Medicine*, 2008, Vol. 359, pp.1577-1589.
9. Gaede P., Valentine W. J., Palmer A. J. *Diabetes Care*, 2008, Vol. 31, pp.1510-1515.
10. Arner P. *Diabetes Obesity Metabolism*, 2001, Vol. 3, pp.11-19.
11. Kendall D. M., Sobel B. E., Coulston A. M., Peters H. A. L., McLean B. K., Peragallo-Dottko V., Buse J. B., Fonseca V. A., Hill J. O., Nesto R. W., Sunyer F. X. *Coronary Artery Disease*, 2003, Vol. 14, pp.335-348.
12. Ikeda H. *36-th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*. Report, 2000,3.
13. Aleksandrov A. A., Kukhareno C. C., Yadrinhinskaya M. H., Shatskaya O. A., Drozdova E. N. *Lechashchii vrach*, 2012, No.11, pp.23-27.
14. Inzucchi S. E. *Journal of American Medicinal Association*, 2002, Vol. 287, No.3, pp.360-372.
15. Mannuci E., Monami M., Lamonna C., Gensini G. F., Marchioni N. *Diabetes Obes Metabolism*, 2008, Vol. 10, No.12, pp.1221-1235.
16. Middlemish D., Watson. *Tetrahedron*, 1994, Vol. 50, No.46, pp.13049-1380.
17. Narasimhan B., Sharma D., Kumar P. *Medicinal Chemistry Research*, 2011, Vol. 20, No.8, pp.1119-1140.
18. Mendgen T., Steuer C., Klein C. D. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 55, No.2, pp.743-753.
19. Tomašić T., Mašić L. P. *Expert Opinion of on Drug Discovery*, 2012, Vol. 7, No.7, pp.549-560.
20. Chornov V. A., Grozav A. N., Rusanov E. B., Nesterenko A. M., Vovk M. V. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 2011, Vol. 47, No.5, pp.699-706.
21. Stefanov O. V. *Doklinochni doslidzhennia likars'kykh zasobiv (metodychni rekomendstsi)*, K.: Vydavnychiy dim "Avitsenna", 2001, 528 s.
22. Montsevichute-Eringene E. V. *Patologicheskaya fiziologiya*, 1964, No.4, pp.71-78.

Надійшла до редакції 25.11.2015 р.