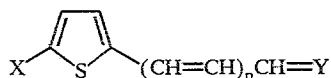


Л. Н. Хохлова, С. Германе, Н. П. Ерчак, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ И ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА АЗОМЕТИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОФЕНА

Конденсацией 2-тиофенальдегида и 5-замещенных (алкил, бром, *трет*-бутил, триметилсилил)-2-тиофенальдегидов с семикарбазидом, тиосемикарбазидом, аминоксидантоином, 2-семикарбазидуксусной кислотой получен ряд азометиновых производных. Изучена их психотропная активность. Найдено, что введение *трет*-бутильной группы в положение 5 тиофенового кольца усиливает токсичность соединения. Тиосемикарбазоны 5-триметилсилил- и 5-*трет*-бутил-2-тиофенальдегидов проявляют высокую нейротропную активность. Введение этих соединений способствует проявлению стимулирующего действия фенамина, в 2 раза увеличивая двигательную активность животных и продлевая действие наркоза, вызванного гексеналом. Замена тиосемикарбазона на семикарбазон приводит к снижению активности, кроме случая с гексеналовым наркозом, где семикарбазон 5-*трет*-бутил-2-тиофенальдегида оказался в 1,5 раза активнее тиосемикарбазона.

Ранее нами было показано, что азотсодержащие производные тиофена обладают психотропной активностью [1—3]. Настоящее исследование посвящено изучению психотропных свойств азометиновых производных тиофена с алкильными, триметилсилильными, галогеновыми заместителями в положении 5 тиофенового кольца. С этой целью синтезирован ряд производных тиофена общей формулы:



I—XI

I, III—VII $n=0$, $Y=NNHCSNH_2$; I $X=H$; III $X=Br$; IV $X=Me$; V $X=Et$; VI $X=SiMe_3$; VII $X=SiMe_3$; II $X=H$, $n=1$; $Y=NNHCSNH_2$; VIII $X=SiMe_3$, $n=0$; $Y=NNHCONH_2$; IX—XI $X=SiMe_3$, $n=0$; IX $Y=NNHCONH_2$; X $Y=$ иминогидантоин, XI $Y=NN(CH_2COOH)CONH_2$

Соединения получены конденсацией соответствующего альдегида с семикарбазидом, тиосемикарбазидом, аминоксидантоином и 2-семикарбазидуксусной кислотой при кипячении в среде 50% этанола в течение 1 ч.

5-*трет*-Бутил и 5-триметилсилил-2-тиофенальдегиды описаны в работах [4, 5]. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, результаты фармакологического исследования — в табл. 2.

При исследовании острой токсичности установлено, что тиосемикарбазон 2-тиофенальдегида (соединение I) обладает средней токсичностью (LD_{50} 325 мк/кг); его виниллог (соединение II) более чем в 2 раза менее токсичен (LD_{50} 708 мг/кг). Введение в положение 5 тиофенового кольца *трет*-бутильной группы (соединение VI) усиливает токсичность соединения в 6 раз (LD_{50} 56,4 мг/кг). Алкильные заместители и триметилсилильная группа в этом положении мало влияют на показатель острой токсичности. Замена тиосемикарбазоновой группы на семикарбазоновую в 5-*трет*-бутил-2-тиофенальдегиде приводит к снижению токсичности более чем в 2 раза. Введение семикарбазоновой, аминоксидантоиновой, 2-семикарбазидуксусной

Характеристики синтезированных соединений I—XI

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	Выход, %	Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	Выход, %
I	$C_6H_7N_3S_2^*$	190...194	38	VII	$C_9H_{15}N_3S_2Si$	192	71
II	$C_9H_{10}N_3S_2$	120	90	VIII	$C_{10}H_{15}N_3OS$	230...235	68
III	$C_6H_6BrN_3S_2^{*2}$	180...182* ²	38	IX	$C_9H_{15}N_3OSSi$	210	83
IV	$C_7H_9N_3S_2^{*2}$	160	85	X	$C_{11}H_{14}N_3O_2SSi$	235	98
V	$C_8H_{11}N_3S_2$	140	89	XI	$C_{11}H_{17}O_3N_3SSi$	224	52
VI	$C_{10}H_{15}N_3S_2^{*2}$	192...195* ²	71				

*² $T_{пл}$ соединения I 185...186 °C [7].
 $T_{пл}$ соединения III 182...184 °C, IV — 160...161 °C, VI — 182...183 °C [8].

групп в 5-триметилсилил-2-тиофенальдегид вместо тиосемикарбазоновой существенного влияния на показатель острой токсичности не оказывает.

По показателям нейтронной активности (тест «вращающийся стержень», «труба», «подтягивание на перекладине», гипотермия) большинство соединений составляют группу среднеактивных (соединения II—V, VIII). Эффективные дозы наиболее активного в этой группе соединения III находятся в пределах 11,2...25,8 мг/кг. К малоактивным относятся соединения I, IX—XI (ED_{50} соединения X 44,7...70,8 мг/кг). Высокую нейротропную активность проявляют соединения VI и VII — тиосемикарбазон 5-триметилсилил-2-тиофенальдегида и его углеродный аналог (эффективные дозы по упомянутым тестам в пределах 2,1...5,15 мг/кг). Они проявляют заметные анальгезирующие свойства. Замена тиосемикарбазоновой группы на семикарбазоновую приводит к снижению активности.

Все исследуемые вещества в дозе 50 мг/кг способствуют продлению жизни животных в условиях кислородного голодания. Лучшие результаты были получены при применении соединений II, III, VII, введение которых продлевало жизнь животных на 235, 109, 111% соответственно.

Введение триметилсилильной группы в положение 5 тиофенового цикла способствует проявлению им активности. Замена тиосемикарбазона на семикарбазон в 5-триметилсилил-2-тиофенальдегиде, как и в его углеродном аналоге, приводит к снижению активности.

В тесте фенаминовая стереотипия тиосемикарбазоны незамещенного и 5-замещенного 2-тиофенальдегида с алкильными и галогеновым заместителями (соединения I—V) антагонизируют эффекты фенамина. Исключение составляют соединения с *трет*-бутильной и триметилсилильной группами (соединения VI и VII). Введение этих соединений способствует проявлению стимулирующего действия фенамина, увеличивая двигательную активность животных на 93 и 100% соответственно. Интересные результаты получены при замене тиосемикарбазона 5-триметилсилил-2-тиофенальдегида на семикарбазон (соединение IX) и аминоксидантоин (соединение X) — введение этих веществ антагонизирует эффекты фенамина, снижая двигательную активность животных на 43 и 76% соответственно.

Почти все соединения (кроме II и X) усиливают действие наркоза, вызванного гексеналом. Наиболее эффективно продлевают действие гексенала соединения III, VI—VIII (166, 117, 253, 229%). Введение семикарбазона 5-*трет*-бутил-2-тиофенальдегида способствует увеличению продолжительности действия гексенала, а семикарбазона 5-триметилсилил-2-тиофенальдегида — его снижению.

Психотропная активность азотиновых производных тиофена I—XI

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг	Тест							
		ED ₅₀ , мг/кг					M±m, % к контролю		
		«вращающийся стержень»	«труба»	«подтягивание на перекладине»	анальгезия	гипотермия	гипоксия	фенаминовая стереотипия	гексеналовый наркоз
I	325 (219...455)	70,8 (43...102)	51,5 (29,1...78,6)	51,5 (29,1...78,6)	> 250	56,4 (38,7...74,3)	136,5*	86,7	132,2*
II	708 (490...1019)	17,8 (13,6...23,0)	44,7 (26,5...64,3)	28,2 (18,3...37,2)	> 100	16,3 (10,9...22,7)	334,8*	113,4	75,1
III	205 (146...288)	11,2	12,9 (8,4...17,6)	11,8 (2,9...24,0)	29,6 (9,3...61,3)	6,9 (2,4...13,0)	209,6*	68,4*	266,3*
IV	477 (248...767)	25,8 (16,8...35,7)	41 (26,8...55,2)	41 (26,8...55,2)	> 100	37,9 (19,3...59,4)	104,4	57,2*	125,9
V	477 (313...569)	14,1 (9,2...20,9)	32,5 (21,9...45,6)	22,4 (14,4...28,5)	70,8 (43...102)	17,8 (13,8...23,0)	123,2	69,7*	115,5
VI	56,4 (34,2...81,4)	2,6 (1,7...3,6)	2,5 (1,7...3,6)	2,6 (1,6...4,2)	4,1 (1,7...3,6)	2,1 (1,5...2,9)	118,3	192,7*	217,6*
VII	224 (144...285)	2,82 (1,83...3,72)	5,15 (2,91...7,87)	4,47 (2,65...6,43)	> 200	4,47 (2,65...6,43)	211,4*	200,0*	352,7*
VIII	163 (109...227)	16,3 (10,9...22,7)	20,5 (14,6...28,8)	16,3 (10,9...22,7)	> 50	19,1 (16,8...20,4)	102,2	120,3	329,4*
IX	300	44,7 (31,3...59,6)	81,5 (56,7...111)	> 200	> 200	205 (146...288)	134,0	57,2	146,9*
X	400	70,8	44,7 (31,3...59,6)	> 200	> 100	51,5 (36,2...69,2)	132,2	24,0	71,5
XI	300 (158...489)	148 (35...294)	282 (183...372)	282 (59...419)	> 500	205 (146...288)	144,7	144,7	119,3

Различия по сравнению с контролем статистически достоверны при $p < 0,05$

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Состав и химическое строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, которые соответствуют расчетным.

Общая методика получения соединений (I—XI). Смесь 0,05 моль соответствующего альдегида и 0,05 моль семикарбазида, тиосемикарбазида, аминокидантоина или 2-семикарбазидуксусной кислоты кипятят с обратным холодильником в среде 50% этанола в течение 1 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50% этанола.

Фармакологическая оценка синтезированных соединений. Нейротропную активность соединений изучали на мышцах линии Icr: Icl, BALB/c и CBA обоего пола, массой 18...23 г в зимний сезон. Температуру в помещении поддерживали в пределах 21 ± 2 °С. Водные суспензии веществ, приготовленные с добавлением Твина-80, вводили внутривнутрибрюшинно за 30...45 мин до проведения опыта. Контрольным животным в брюшную полость инъецировали такой же объем изотонического раствора хлористого натрия. Сравнительную оценку действия веществ проводили на группах животных из 6...8 особей при введении исследуемых соединений в дозе 50 мг/кг. Экспериментальные данные обрабатывали статистически. Средние значения LD₅₀ и ED₅₀ для 12...25 наблюдений определяли экспресс-методом [6]. Для оценки средней продолжительности наркотического действия гексенала, фенаминовой стереотипии, гипоксии, величины гипотермии вычисляли средние арифметические значения и их стандартную ошибку ($M \pm m$). Значимость различий между средними величинами оценивали по критерию Стьюдента, различия считали достоверными при уровне вероятности $p < 0,05$.

Острую токсичность определяли при внутривнутрибрюшинном введении исследуемых веществ и установлении летальной дозы LD₅₀.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хохлова Л. Н., Германе С., Ерчак Н. П., Лукевиц Э. // ХГС. — 1994. — № 3. — С. 316.
2. Лукевиц Э., Германе С., Ерчак Н. П., Пудова О. А. // Хим.-фарм. журн. — 1981. — № 4. — С. 42.
3. Лукевиц Э., Германе С., Пудова О. А., Ерчак Н. П. // Хим.-фарм. журн. — 1979. — № 10. — С. 52.
4. Shelly F. // J. Heterocycl. Chem. — 1966. — Vol. 3. — P. 493.
5. Belen'kii J., Yakubov A. P. // Tetrahedron. — 1984. — Vol. 40. — P. 2471.
6. Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко В. М. // Фармакология и токсикология. — 1978. — № 4. — С. 497.
7. Anderson F. E., Duca C. J., Scudi J. V. // J. Amer. Chem. Soc. — 1951. — Vol. 73 — P. 4967.
8. Campaigne E. A., Monroe P. A., Arnwine B. // J. Amer. Chem. Soc. — 1953. — Vol. 75 — P. 988.