

Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych. Wydział Farmaceutyczny
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr chem. Tadeusz Ślebodziński

Tadeusz ŚLEBODZIŃSKI, Edmund PYRA
Ludomir GRZECHNIK

Synteza pewnych pochodnych dwuhydantoinowych o spodziewanym działaniu farmakologicznym

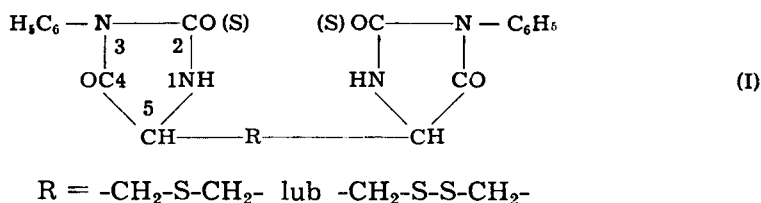
Синтез некоторых производных дигидантоина, обладающих потенциальной фармакологической активностью

The Synthesis of some Dihydrantoin Derivatives with Expected Pharmacological Activity

W chemii środków leczniczych znanych jest już obecnie wiele takich przykładów kondensacji, w których przez podwojenie cząsteczki biologicznie czynnego związku otrzymuje się substancje o znacznie wyższym stopniu aktywności od związku wyjściowego. Tak np. podwojenie cząsteczki fenolu i wielu jego pochodnych (krezole, mono- i polichlorofenole i — krezole i in. podobne związki), bezpośrednio czy z pomocą mostka metylenowego, siarkowego, tlenowego lub jeszcze innego, dało cały szereg nowych antyseptyków, które wykazują często bardzo nawet wysoki współczynnik fenolowy. W kondensacji znów dwóch cząsteczek sulfatiazolu z bezwodnikami dwukarboksylowych kwasów lub z formaldehydem uzyskano suksynylosulfatiazol, ftalazol i formocibazol, mało toksyczne sulfonamidy o silnym działaniu bakteriostatycznym w stosunku do *bacterium Coli*, różnych zakażeń jelit oraz przecinkowca cholery przy bardzo niskiej resorpcji z przewodu pokarmowego. Jeszcze wyraźniej stosunki te występują w przypadku dwóch preparatów przeciwkilowych, stowarsolu i znacznie silniejszego od niego salwarsanu, powstałego niejako z podwojenia cząsteczki stowarsolu. Kondensacja dwóch cząsteczek 4-hydroksykumaryny doprowadziła znów do dwóch cennych środków antykoagulacyjnych: prowadzona w obecności formaldehydu dała dikumarol, w reakcji zaś z kwasem glioksalowym — pelentan. Z kolei w kondensacji dwóch cząsteczek zredukowanego spazmolytyku papaweryny za pomocą 1,10-dwujododekanu otrzymano stosunkowo niedawno lek kuraryzujący laudolizynę. Również w grupie środków ceniujących podwojenie np. cząsteczki urokonu (Na-sól kwasu 3-acetamido-2,4,6-trójjodobenzoesowego) przy udziale dwuchorku kwasu adypinowego dało jeden z najmniej toksycznych środków kontrastowych biligrafinę (bis-/3-karboksy-2,4,6,-trójjodoanilid/- kwasu adypinowego).

Wyżej przedstawione, niepełne zresztą zestawienie najpospolitszych przykładów tego rodzaju kondensacji w nawiązaniu do prowadzonych przez nas od kilku lat studiów pochodnych hydantoiny, wykazujących szczególnie silne działanie przeciwpileptyczne, skłoniło nas do podjęcia prób syntezy związków, które posiadałyby w swej strukturze chemicznej układ dwuhydantoinowy. Dla uzyskania tego rodzaju związków wydały się nam jako substancje wyjściowe najbardziej odpowiednie kwasy α, ω -dwuaminoalkano- α, ω -dwukarboksylowe. Kwasy takie w reakcjach z solami alkalicznymi lub estrami kwasu izocyjanowego względnie izotiocyanowego w słabo alkalicznym lub obojętnym środowisku przechodzą łatwo w kwasy ureido-(tioureido)-karboksylowe. Te ostatnie związki ulegają z kolei przy ogrzewaniu z kwasami mineralnymi cyklizacji do odpowiednich pochodnych dwuhydantoinowych względnie dwu-2-tiohydantoinowych.

Szczególnie interesująco zapowiadało się użycie do powyższych reakcji biologicznie ciekawych kwasów dwuaminoalkanodwukarboksylowych, które zawierają w swej strukturze chemicznej układ siarczkowy lub dwusiarczkowy. Powstałe w reakcjach takich kwasów z izo- względnie izotiocyanianem fenylu związki (I):



posiadałyby mianowicie:

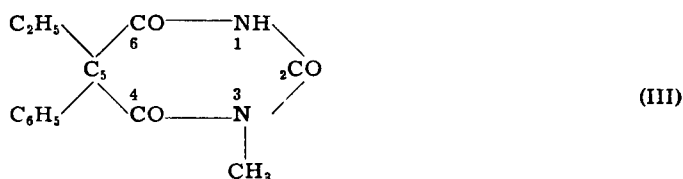
a) dwa układy hydantoinowe (imidazolidynowe) względnie 2-tiohydantoinowe (2-tioimidazolidynowe) z grupą fenylową przy atomie azotu N-3.

Stwierdzono już, że podobnie jak w grupie barbituranów również w przypadku hydantoin (II) działanie przeciwdrgawkowe tych ostatnich zależy przede wszystkim od grupy fenylowej, a dopiero w drugim rzędzie od pozostałych podstawników (R). Znany



R = alkil lub aryl

jest również fakt, że podstawienie np. w luminalu wodoru przy azocie w położeniu -3 grupą metylową zmienia niemal całkowicie sam rodzaj jego działania (z nasennego na przeciwpileptyczne: prominal- (III)).



b) węglowodorowy mostek łańcuchowy zawierający fizjologicznie ważne grupy funkcyjne, siarczkową względnie dwusiarczkową (grupa R w I), między atomami węgla C-5 i -5' pierścieni hydantoinowych lub 2-tiohydantoinowych.

Nie znaleźliśmy wprawdzie w dostępnej nam literaturze jakichkolwiek wzmianek dotyczących wpływu grupy fenylovej przy atomie azotu N-3 w pochodnych kwasu barbiturowego czy hydantoiny na ich farmakologiczną aktywność, jednak nie bez słuszności przypuszczaliśmy, że zbudowane według (I) związki mogą rokować wysoką nawet czynność biologiczną.

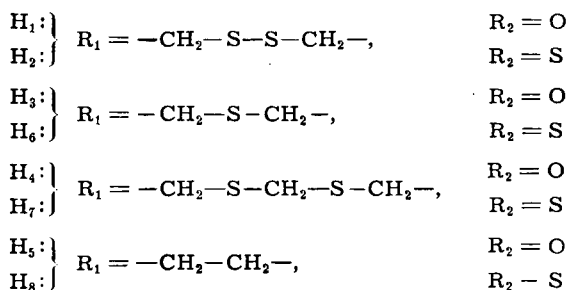
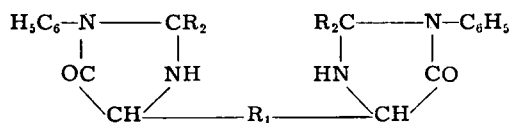
W związku z tym zsyntetyzowano na drodze opisanych w części doświadczalnej kondensacji odpowiednich aminokwasów z izo- oraz izotiocyanianem fenylu następujące dwuhydantoinowe względnie dwu-2-tiohydantoinowe związki:

- 1) z l-cystyny — mostek z grupą dwusiarczkową (-CH₂-S-S-CH₂-) — preparaty H₁ i H₂;
- 2) a) z dl-lantioniny — mostek z grupą siarczkową (-CH₂-S-CH₂-) — preparaty H₃ i H₆;
- b) z kwasu djenkolowego — mostek z grupą bisiarczkową (-CH₂-S-CH₂-S-CH₂-) — preparaty H₄ i H₇.

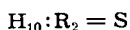
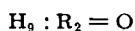
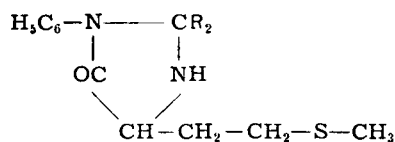
Dla zorientowania się, czy i jaki wpływ na ewentualny wzrost farmakologicznej czynności otrzymanych związków może mieć podwójny pierścień hydantoinowy (2-tiohydantoinowy), a także mostki zawierające grupy siarczkową lub dwusiarczkową, otrzymano (również w podobnej jak wyżej kondensacji) związki z pojedynczym tylko ugrupowaniem hydantoinowym (2-tiohydantoinowym) z mostkiem siarczkowym oraz (w kilkusetapowej reakcji) związki, zawierające dwa pierścienie hydantoinowe (2-tiohydantoinowe) z mostkiem węglowodorowym:

- 3) z kwasu 1,4-dwuaminobutanodwukarboksylowego-1,4 — mostek alkilenowy (-CH₂-CH₂-) — preparaty H₅ i H₈ i
- 4) z dl-metioniny — układ siarczkowy (-CH₂CH₂ · S · CH₃) — preparaty H₉ i H₁₀.

Wszystkie otrzymane związki (IV) (H_1 — H_{10}) poddano wstępnym badaniom farmakologicznym na ich działanie przeciwdrgawkowe i ośrodkowe*). Badania przeprowadzono na białych myszach; jako preparat wzorcowy stosowano 5,5-dwufenylotydantoinę (dilantyna). Żaden z badanych preparatów nie wykazał aktywności przeciwdrgawkowej. Związki od H_1 do H_8 — z wyjątkiem preparatu H_7 — o nieznacznej tylko toksyczności (LD_{50} od 1500 mg/kg do 2500 mg/kg lub nawet powyżej) odznaczały się wyraźnym działaniem sedatywnym. Preparaty H_9 i H_{10} pod względem toksyczności i kierunku działania zbliżone były do preparatu wzorcowego.



(IV)



Spośród wszystkich poddanych badaniom „screeningowym” preparatów dwa — tj. H_2 i H_4 — odznaczały się najkorzystniejszymi współczynnikami terapeutycznymi w zastosowanych testach; do dalszych zatem badań, które umożliwiłyby bliższą charakterystykę ośrodkowego działania badanych związków wybrano te dwa preparaty. Wyniki uzyskane w doświadczeniach wykonanych na białych myszach i szczurach pozwalają określić ośrodkowe działanie związków H_2 i H_4 jako najbardziej zbliżone do działania środków ataraktycznych z grupy pochodnych benzhydrolu (Hydroksyzyna, Benaktyzyna).

* Por. E. Przegaliński, dysert. dokt., Akademia Medyczna, Lublin 1968.

Badania farmakologiczne z syntetyzowanych przez nas preparatów (H_1 — H_{10}) wykazały, co następuje:

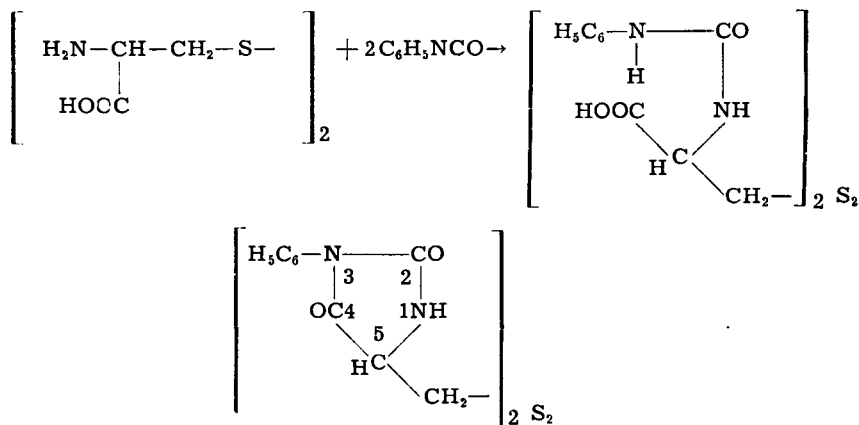
1) Żaden z powyższych związków nie wykazał — wbrew przypuszczeniom — działania przeciwdrgawkowego.

2) Podwojenie cząsteczki hydantoiny względnie 2-tiohydantoiny dało związki (H_1 — H_8) o odmiennym od przewidywanego kierunku działania (ataraktyczne w miejsce przeciwdrgawkowego). Najsilniejsze tego rodzaju działanie (zbliżone do działania typowych leków „ataractica”) wykazały preparaty H_2 i H_4 .

3) Mostek łączący układy hydantoinowe względnie 2-tiohydantoinowe w otrzymanych związkach nie miał żadnego wyraźnego wpływu na ich farmakologiczną czynność.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Przebieg reakcji na przykładzie syntezy dwusiarczku dwu-(3-fenyl-
hydantoino-5-metylowego)



1. Kondensacja l-cystyny z izocyjanianem fenylu (preparat H_1)

Czystą, wolną od l-tyrozyny (1, 2) l-cystynę otrzymano z włosia końskiego podług jednej z wielu opisanych już w literaturze metod hydrolizy kwaśnej. Mieszanię 8,1 g (ok. 0,034 mola) l-cystyny rozpuszczonej w 28 ml 2n NaOH i 10,0 g (ok. 0,084 mola) izocyjanianu fenylu (f-my Fluka AG) wytrząsano w naczyniu zamkniętym przy chłodzeniu aż do zaniku zapachu izocyjanianu (ok. 1 godz.). Ubocznie powstały nierozpuszczalny w środowisku reakcji dwufenylomocznik odsączono po dodaniu do poreakcyjnego roztworu ok. 100 ml H_2O .

Przesącz zobojętniono rozcieńczonym HCl (Kongo); wydzielony osad po odsączeniu rozpuszczono w małej ilości gorącego 10% HCl, po czym gotowano ostrożnie przez kilka minut. Otrzymano dwusiarczek dwu-(3-fenylhydantoino-5-metylowy)

w ilości 9,25 g, tj. 62,0% wyd. teor.; związek ten jest słabo rozpuszczalny w H_2O i 10% HCl, dobrze rozpuszczalny w etanolu i acetonie, b. dobrze w pirydynie, nierozpuszczalny w eterze. T. t. (C_2H_5OH) 114,5—115,5°C; lit. t. t. 117°C (3).

Dla wzoru $C_{20}H_{18}N_4O_4S_2$ (442,508). Obliczono: N-12,66%

Znaleziono: N-12,85%

Znaleziono c. cz. 405 (kamfora).

2. Kondensacja l-cystyny z izotiocyanianem fenylu (preparat H_2)

8,0 g (ok. 0,033 mola) l-cystyny, pochodzenia jak wyżej, rozpuszczono w 200 ml mieszaniny równych objętości pirydyny i H_2O z dodatkiem 70 ml 1 n NaOH (pH 9—10), po czym, po dodaniu 13,7 g (ok. 0,101 mola) izotiocyanianu fenylu (f-my Dr. Th. Schuchardt) całość utrzymywano w temp. 40°C przez 40 minut. Po skończonej reakcji pirydynę oraz użyty w nadmiarze izotiocyanian wyekstrahowano benzenem. Wydzielony z warstwy wodnej rozcieńczonym HCl żywicowaty osad przeprowadzono przez 2 godzinne ogrzewanie z 200 ml 1 n HCl w dwusiarceczk dwu-(3-fenyl-2-tiohydantoino-5-metylowy). Wydajność oczyszczonego, barwy żółtawej, związku 6,50 g, tj. 41,1% wyd. teor. Otrzymany dwusiarceczek jest dość dobrze rozpuszczalny w niższych alkoholach i acetonie, b. słabo w H_2O i benzenie, nierozpuszczalny w eterze naftowym. T. t. (C_2H_5OH) 224—228°C z rozkł.

Dla wzoru $C_{20}H_{18}N_4O_2S_4$ (474,640). Obliczono: C-50,60%; H-3,82%; N-11,81%

Znaleziono: C-50,28%; H-3,68%; N-12,01%

3. Kondensacja dl-lantioniny z izocyjanianem fenylu (preparat H_3)

Czystą, wolną od cystyny (4) dl-lantioninę otrzymano z włosia końskiego metodą Horna i współpr. (5, 6).

Roztwór 6,9 g (ok. 0,033 mola) dl-lantioniny w 41 ml 2 n NaOH wytrząsano w zamkniętym naczyniu wśród chłodzenia z 10,0 g (ok. 0,084 mola) izocyjanianu fenylu (1 godz.). Po oddzieleniu wytrąconego z rozcieńczonej 100 ml H_2O mieszaniny poreakcyjnej dwufenylomocznika, przesącz zakwaszono rozc. HCl (Kongo); wydzielony osad rozpuszczono w możliwie małej ilości gorącego 10% HCl. Otrzymano bezbarwny siarceczek dwu-(3-fenyl-2-tiohydantoino-5-metylowy) w ilości 9,71 g, tj. 71,4% wyd. teor. Związek ten jest rozpuszczalny w niższych alkoholach i acetonie, trudno w rozc. HCl, a nierozpuszczalny w benzenie i eterze naftowym. T. t. (C_2H_5OH) 218—220°C.

Dla wzoru $C_{20}H_{18}N_4O_4S_2$ (410,442) Obliczono: C-58,52%; H-4,42%; N-11,22%

Znaleziono: C-58,26%; H-4,31%; N-11,06%

4. Kondensacja bis-(2-amino-2-karboksyetylmerkapto/-metanu/ kwasu djenkolowego) z izocyjanianem fenylu (preparat H_4)

Kwas djenkolowy otrzymano w reakcji formaldehydu z nadmiarem l-cysteiny w roztworze 6 n HCl (7). Roztwór 8,4 g (0,033 mola) kwasu djenkolowego w 32,4 ml 2 n NaOH wytrząsano z 10,0 g (ok. 0,084 mola) izocyjanianu fenylu (1 godz.). Po usunięciu, jak w poprzednich doświadczeniach, z mieszaniny poreakcyjnej dwufenylomocznika, wydzieloną przez zakwaszenie roztworu rozcieńczonym HCl (Kongo) substancję rozpuszczono w 1000 ml 10% HCl i ogrzewano przez kilka minut. Z mieszaniny poreakcyjnej wydzielił się na zimno dwu-(3-fenyl-2-tiohydantoino-5-metylmerkapto)-metan w ilości 10,85 g, tj. 72,0% wyd. teor. Otrzymany związek jest b. słabo

rozpuszczalny w H_2O , niższych alkoholach, estrze octowym, a nierozpuszczalny w eterze naftowym. T. t. (chloroform + eter naftowy) 188,5—190,0°C.

Dla wzoru $C_{21}H_{20}N_4O_4S_2$ (456,534). Obliczono: C-55,24%; H-4,42%; N-12,27%
Znaleziono: C-55,63%; H-4,11%; N-12,41%

Znaleziono c. cz. 436 (kamfora).

5. Kondensacja kwasu 1,4-dwuaminobutanodwukarboksylowego-1,4 z izocyjanianem fenylu (preparat H_5)

Kwas 1,4-dwuaminobutanodwukarboksylowy-1,4 otrzymano z kwasu butanodwukarboksylowego-1,4 w kolejnych reakcjach bromowania i estryfikacji, kondensacji estru dwumetylowego kwasu 1,4-dwubromobutanodwukarboksylowego-1,4 z ftalimidkiem potasu, odszczepienia reszty ftalowej hydrazyną w roztworze węgla sodowego (8—12) i w końcu hydrolizy estru dwumetylowego kwasu 1,4-dwuaminobutanodwukarboksylowego-1,4.

Roztwór 5,9 g (ok. 0,033 mola) kwasu 1,4-dwuaminobutanodwukarboksylowego-1,4 w 30 ml 2,6 n NaOH poddano, jak w wyżej opisanych już doświadczeniach, kondensacji z izocyjanianem fenylu (10,0 g = ok. 0,084 mola). Uwolniony od dwufenylo-mocznika poreakcyjny roztwór zakwaszono rozcieńczonym HCl (Kongo), a powstały osad po rozpuszczeniu w 250 ml wrzącego 25% HCl ogrzewano przez kilka minut. Z roztworu tego wydzielił się bezbarwny osad; ciecz wraz z osadem utrzymywano jeszcze przez 1 godz. w t° wrzenia. Otrzymano bezbarwny 1,2-dwu-(3-fenylohydantoino-5-)-etan w ilości 10,76 g, tj. 84,9% wyd. teor. Związek ten jest nierozpuszczalny w H_2O i acetonie, b. słabo rozpuszczalny w niższych alkoholach, dobrze w dwumetyloformamidzie. T. t. (C_2H_5OH) 210—213°C.

Dla wzoru $C_{20}H_{18}N_4O_4$ (378,376). Obliczono: C-63,48%; H-4,80%; N-14,81%
Znaleziono: C-63,25%; H-4,89%; N-15,06%

6. Kondensacja dl-lantioniny z izotiocyjanianem fenylu (preparat H_6)

W kondensacji 7,0 g (ok. 0,034 mola) dl-lantioniny z 13,0 g (0,096 mola) izotiocyjanianu fenylu, którą przeprowadzono w podobny sposób jak w doświadczeniu 2, otrzymano żółty siarczek dwu-(3-fenylo-2-tiohydantoino-5-metylowy). Wydajność siarczku 6,02 g, tj. 40,5% wyd. teor. Otrzymany związek rozpuszcza się w niższych alkoholach i b. dobrze w acetonie; jest nierozpuszczalny w chloroformie i benzenie a b. słabo w H_2O . T. t. (C_2H_5OH) 242—244°C z rozkł.

Dla wzoru $C_{20}H_{18}N_4O_2S_3$ (442,574). Obliczono: C-54,27%; H-4,10%; N-12,66%
Znaleziono: C-53,85%; H-3,98%; N-12,92%

7. Kondensacja kwasu djenkolowego z izotiocyjanianem fenylu (preparat H_7)

W podobnie jak w doświadczeniu 2, przeprowadzonej reakcji 5,0 g (ok. 0,020 mola) kwasu djenkolowego z 7,0 g (ok. 0,052 mola) izotiocyjanianu fenylu otrzymano żółty dwu-(3-fenylo-2-tiohydantoino-5-metylomerkapto-)-metan w ilości 9,0 g, tj. 93,8% wyd. teor. Związek ten jest nierozpuszczalny w H_2O , etanolu, benzenie i eterze naftowym, a rozpuszcza się w chloroformie. T. t. (chloroform + eter naftowy) 127—134°C.

Dla wzoru $C_{21}H_{20}N_4O_2S_4$ (488,666). Obliczono: C-51,61%; H-4,13%; N-11,47%
Znaleziono: C-51,27%; H-3,99%; N-11,31%

8. Kondensacja kwasu 1,4-dwuaminobutanodwukarboksylowego-1,4 z izotiocyanianem fenylu (preparat H₈)

Roztwór 5,9 g (ok. 0,033 mola) kwasu 1,4-dwuaminobutanodwukarboksylowego-1,4 w 100 ml mieszaniny pirydyny z H₂O (1:1) po dodaniu 35 ml 3 n NaOH (pH 10) ogrzewano z 12,0 g (ok. 0,089 mola) izotiocyanianu fenylu w temp. 40°C przez 40 minut. Po usunięciu z przetworu reakcji nieużytego izotiocyanianu fenylu oraz pirydyny (ekstrakcja benzenem) otrzymano z fazy wodnej po jej zakwaszeniu kwasem solnym żywicowatą masę, którą przy ogrzewaniu przez 2 godziny z 200 ml 1 n HCl przeprowadzono w 1,2-dwuo-(3-fenyl-2-tiohydantoino-5-)-etan w ilości 8,0 g, tj. 58,4% wyd. teor. Otrzymany jasnożółty produkt jest nierozpuszczalny w H₂O, chloroformie, czterochlorku węgla i benzenie, b. słabo w acetonie i eterze naftowym; dobrze rozpuszcza się w dwumetyloformamidzie. T. t. (dwumetyloformamid) 311°C z rozkł.

Dla wzoru C₂₀H₁₈N₄O₂S₂ (410,508). Obliczono: C-58,51%; H-4,42%; N-13,65%
Znaleziono: C-58,19%; H-4,29%; N-13,70%

9. Kondensacja dl-metioniny z izocyjanianem fenylu (preparat H₉)

Kondensację dl-metioniny (p. a. f-my „Reanal”, 10,0 g = 0,067 mola) z izocyjanianem fenylu (10,0 g, tj. ok. 0,084 mola) przeprowadzono podobnie jak w doświadczeniu 1. Otrzymano bezbarwny β-(3-fenyl-2-tiohydantoino-5-)-etylotiometan w ilości 11,0 g, tj. 65,59% wyd. teor. Siarczek ten rozpuszcza się w etanolu i acetonie b. dobrze, trudniej w H₂O, metanolu, czterochlorku węgla i benzenie; w eterze naftowym jest nierozpuszczalny. T. t. (C₂H₅OH) 108,5—110°C.

Dla wzoru C₁₂H₁₄N₂O₂S (250,314). Obliczono: C-57,58%; H-5,64%; N-11,19%
Znaleziono: C-57,19%; H-5,48%; N-11,38%

Znaleziono c. cz. 268 (kamfora).

10. Kondensacja dl-metioniny z izotiocyanianem fenylu (preparat H₁₀)

W reakcji przeprowadzonej podobnie jak w doświadczeniu 2 — 14,9 g (ok. 0,1 mola) dl-metioniny z 17,0 g (ok. 0,126 mola) izotiocyanianu fenylu — uzyskano bezbarwny β-(3-fenyl-2-tiohydantoino-5-)-etylotiometan w wydajności 20,9 g, tj. 78,6%. Otrzymany siarczek jest dobrze rozpuszczalny w niższych alkoholach, benzenie i b. dobrze w acetonie; w H₂O b. trudno rozpuszczalny. T. t. (C₂H₅OH) 130—131°C.

Dla wzoru C₁₂H₁₄N₂O₂S₂ (266,380). Obliczono: C-54,10%; H-4,28%; N-10,52%
Znaleziono: C-53,92%; H-4,08%; N-10,67%

PIŚMIENNICTWO

1. Tsuchiya Y.: J. Agr. Chem. Soc. Japan, **20**, 320, 1944.
2. Tsuchiya Y.: Chem. Abs., **45**, 3882, 1951.
3. Patten R.: Z. physiol. Chem., **39**, 354, 1903.
4. Schöberl A.: Ber., **76**, 970, 1943.
5. Horn M. J., Jones D. B.: J. Biol. Chem., **139**, 473, 1941
6. Horn M. J., Jones D. B., Ringel S. J.: Biol. Chem., **144**, 93, 1942.
7. Armstrong M. D., du Vigneaud V.: J. Biol. Chem., **168**, 373, 1947.
8. Radenhausen R.: J. prakt. Chem., **52**, 433, 1895

9. Ing H. R., Manske R. H. F.: J. Chem. Soc., 1926, 2348.
10. Kidd D. A. A., King F. E.: Nature, 162, 776, 1948.
11. Sheehan J. C., Chapman D. W., Roth R. W.: J. Am. Chem. Soc., 74, 3822, 1952.
12. Sheehan J. C., Frank V. S.: J. Am. Chem. Soc., 71, 1856, 1949.

Otrzymano 14 I 1969.

РЕЗЮМЕ

Произведен синтез химических соединений, содержащих в составе двойные гидантоиновые системы или 2-тиогидантоиновые, соединенные мостиками нескольких типов. Полученные вещества при фармакологических исследованиях проявили действие подобное действию типичных лекарственных средств из группы „ataractica”. Однако, мостики, соединяющие вышеуказанные гидантоиновые или 2-тиогидантоиновые системы, не проявили заметного влияния на фармакологическую активность полученных продуктов синтеза.

S U M M A R Y

A number of compounds were prepared which contained double systems of hydantion or 2-thiohydantoin coupled by bridges of several types. The results of pharmacological investigations have shown that the compounds act similarly as do typical drugs from the "atharactica" group. However, it was found that the bridges connecting the hydantoin or 2-thiohydantoin systems had not any pronounced effect on the pharmacological activity of the synthesis products.

