

УДК 616 153 455 — 008.64 : 54 057 : 547.581.2 : 577.15/.17

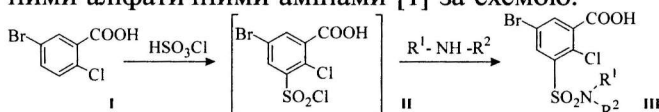
# СУЛЬФАМОЇЛЬНІ ПОХІДНІ 5-БРОМ-2-ХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ, ЇХ СИНТЕЗ ТА ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ

Н.П.Русакова, С.Г.Ісаєв, Л.М.Вороніна, Л.М.Алексеева, В.О.Тіманюк, О.І.Набока

Національна фармацевтична академія України

Захворівання на цукровий діабет визнана глобальною медико-соціальною проблемою і посідає одне з перших місць серед причин смертності населення [3], тому актуальною проблемою є пошук нових лікарських субстанцій, які проявляють гіпоглікемічну активність. Одною з груп лікарських препаратів, які знижують рівень цукру в крові є сульфамойльні похідні бензойної кислоти (глібенкламід, хлорпропамід) [2], тому метою нашої роботи було дослідження синтезованих нами сульфамойльних похідних 5-бром-2-хлорбензойної кислоти на наявність в них гіпоглікемічної активності.

Синтез сульфамойльних похідних 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (III) здійснений взаємодією 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (I) з хлорсульфоною кислотою через стадію виникнення сульфохлориду (II) з наступним амідуванням різними аліфатичними амінами [1] за схемою:



Сульфамойльні похідні 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (IIIa-IIIд) являють собою кристалічні речовини, розчинні в спирті, ацетоні, ДМФА, лужних розчинах карбонатів. Будову та індивідуальність одержаних сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії і методом тонкошарової хроматографії. Дані елементного аналізу на вміст азоту та сірки відповідають вирахуванню ( $\pm 0,25\%$ ).

Положення смуг поглинання карбоксильної групи характеризує структуру досліджуваних похідних як димерну. Присутні смуги поглинання

асоційованих ОН-груп ( $2960-2950 \text{ cm}^{-1}$ ). Положення максимумів смуг поглинання  $\nu_{\text{C=O}}$  в області  $1710-1668 \text{ cm}^{-1}$  і  $\nu_{\text{C-O}}$  свідчать про значну локалізацію електронної густини по зв'язкам кисень-вуглець в карбоксильній групі.

Серед досліджуваних сполук гіпоглікемічну активність на рівні хлорпропаміду проявляють сполуки IIIa та IIIд, у яких  $R^1=\text{H}$ ,  $R^2=\text{H}$ ;  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ . Гіпоглікемічна дія була максимально вираженою через 6, 8, 10 годин (табл.).

**Експериментальна частина.** ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі "Specord M80" в таблетках КВг. Елементний аналіз проводили на аналізаторі М-185 фірми "Hewlett Packard".

**5-бром-2-хлор-3-сульфамойлбензойна кислота (IIIa).** 35,5 мл (0,5 Моль) хлорсульфонової кислоти додають 23,5 г (0,1 Моль) 5-бром-2-хлорбензойної кислоти при температурі  $-5^\circ\text{C}$ . Розчин нагрівають на водяній бані протягом 4 год. Надлишок хлорсульфонової кислоти руйнують кригою. Осад відфільтровують, промивають водою до рН=7 та добре віджимають. До розчину 5,1 г (0,3 Моль) аміаку у 150 мл води під час помішування та охолодження додають 33,4 г (0,1 Моль) 5-бром-2-хлор-3-сульфохлориду бензойної кислоти, розчин витримують 1 год. при кімнатній температурі, потім підкислюють НСІ (1:1). Осад відфільтровують, сушать та кристалізують. Вихід — 29,88 г (95%). Сполуки IIIб-IIIд одержані аналогічно.

## ВИСНОВКИ

Здійснений синтез сульфамойльних похідних 5-бром-2-хлорбензойної кислоти та вивчена їх гіпоглікемічна активність.

Таблиця

Сульфамойльні похідні 5-бром-2-хлорбензойної кислоти

Сполуки	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Т.пл., °С*	Rf**		Зниження цукру в крові по відношенню до початкових даних через 2, 4, 6, 8, 10, 24 год. в % (в дозі 50 мг/кг)					
				1	2	2	4	6	8	10	24
IIIa	H	H	162-163	0,39	0,74	+13	-6	-15	-24	-30	-10
IIIб	H	CH <sub>3</sub>	234-237	0,45	0,77	0	+3	-5	-4	-6	0
IIIв	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	143-145	0,37	0,71	-9	-4	-3	-6	-16	-5
IIIг	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	144-147	0,37	0,71	0	+3	+5	-2	-4	-5
IIIд	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	140-142	0,37	0,70	-19	-27	-39	-35	-35	-2
Хлорпропамід						-10	-14	-18	-32	-37	-5

\* Кристалізують з водного етанолу

\*\* Значення Rf визначені у системах: 1. Ацетон - гексан (1:2) 2. Етанол — гексан — хлороформ (1:1:6)

## ЛІТЕРАТУРА

1. Голік М.Ю. Синтез, реакційна здатність та біологічна активність сульфамойльних заміщених бензойної та фенілантранілової кислот: Автореф. дис...канд. хім. наук. — Х., 1994. — 26 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Пособие для врачей. — 13-е изд. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 2. — С. 22-23.
3. Полторац В.В., Горбенко Н.І.//Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3, №2. — С. 31-35.