

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 54.057:547.831.7/8:615.28

СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ 1-R-3-(6'-ХЛОП-7'-СУЛЬФАМІЛ-2'Н-1',2',4'- БЕНЗОТІАДІАЗИН-1',1'-ДІОКСИД-3'-ІЛ)-4- ГІДРОКСИ-2-ОКСОХІНОЛІНІВ

І.В.Українець, К.А.Таран, О.Л.Каменецька, С.Г.Таран, Л.М.Вороніна

Національний фармацевтичний університет

Виходячи з ефірів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот, здійснено синтез 1-R-3-(6'-хлор-7'-сульфаміл-2'Н-1',2',4'-бензотіадіазин-1',1'-діоксид-3'-іл)-4-гідрокси-2-оксохінолінів, що поєднують у своїй структурі такі фармакофори, як бензотіадіазиновий цикл та 4-гідрокси-2-оксохінолін. Досліджена діуретична активність одержаних сполук.

Достатньо велику частку сучасного арсеналу діуретичних засобів складають тіазидні діуретики: гіпотіазид, хлортіазид, циклометіазид [2, 3, 9-12]. В основі структури цих лікарських засобів лежить бензотіадіазиновий цикл. На жаль, ці препарати, як і діуретики інших груп, обтяжені рядом побічних ефектів [2, 3, 9-12].

Раніше, спираючись на літературні дані щодо діуретичних властивостей деяких 4-гідрокси-2-оксохінолінів [4, 7], ми здійснили синтез 3-бензотіадіазинпохідних зазначених хінолінів [5, 8], які виявили в експерименті на тваринах виражену діуретичну активність [8].

Метою цього дослідження було продовження пошуку ефективних та малотоксичних діуретиків шляхом одержання похідних 4-гідрокси-2-оксохінолінів з бензотіадіазиновим фрагментом ще більш наближеним до структури хлортіазиду та гіпотіазиду.

Поставлена задача передбачала одержання сполук, які б містили у бензотіадіазиновому залишку сульфамільний радикал та атом хлору. Оптимальним шляхом для її досягнення виявилось використання 2',4'-дисульфаміл-5'-хлоранілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот (2). Наявність сульфамідного угруповання в орто-положенні по відношенню до амідного атому азоту анілідного фрагмента цих сполук створює передумови для їх внутрішньомолекулярної гетероциклізації з утворенням цільових 3-бензотіадіазинпохідних 1.

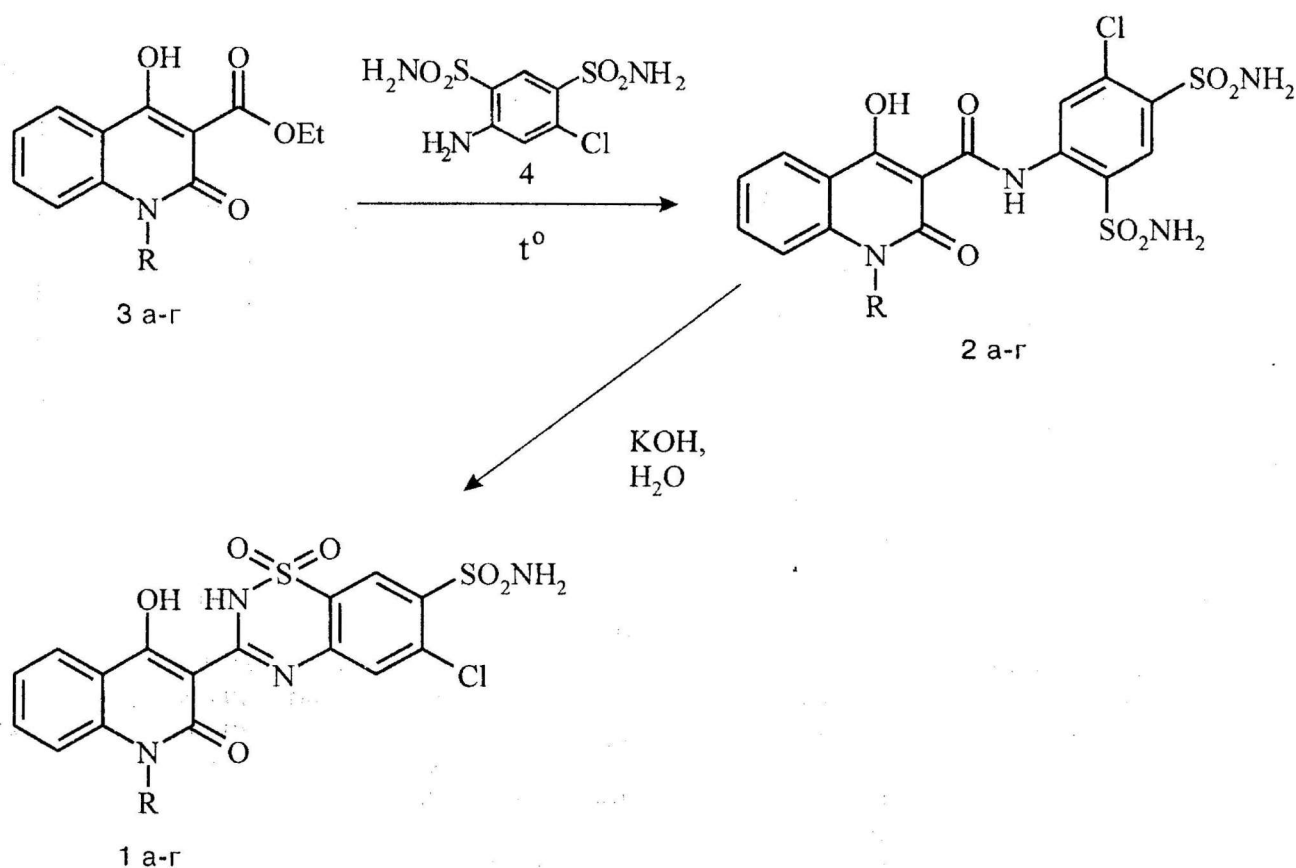
Вихідні 2',4'-дисульфаміл-5'-хлораніліди 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот (2а-г)

одержували при термолізі відповідних етилових ефірів 3 а-г з еквімолярною кількістю 6-хлор-4-амінобензол-1,3-дисульфаміду 4. При необхідності їх можна виділити та охарактеризувати, як показано нами на прикладі аніліду 2б. Однак більш раціонально відразу обробляти одержані сполуки водним розчином гідроксиду калію, під впливом якого вони циклізуються у відповідні 1-R-3-(6'-хлор-7'-сульфаміл-2'Н-1',2',4'-бензотіадіазин-1',1'-діоксид-3'-іл)-4-гідрокси-2-оксохіноліни 1 а-г з високими виходами (схема, табл.).

Утворені сполуки 1 — білі безбарвні речовини, розчинні в ДМФА і розчинах лугів, але малорозчинні в етанолі та нерозчинні у воді. Їх структура підтверджена даними елементного аналізу та спектроскопії ПМР (табл.), а також мас-спектрометрії.

Спектри ПМР анілідів 2 та відповідних їм бензотіадіазинів 1 досить схожі між собою (рис. 1). Сигнали протонів сульфамідних груп разом з сигналами ароматичних протонів утворюють досить складний для інтерпретації мультиплет, оскільки займають вузьку ділянку спектра — в межах 1,1 м.д. З цієї причини фіксувати замикання бензотіадіазинового циклу за спектрами ПМР вдається лише використовуючи загальну інтенсивність усіх сигналів в області 7,1-8,4 м.д.

В мас-спектрах 2',4'-дисульфаміл-5'-хлоранілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот (2) піки молекулярних іонів не спостерігаються (рис. 2). Реєструються лише малоінтенсивні (до 10%) фрагменти $[M-H_2O]^+$, які відповідають 1-R-3-(6'-хлор-7'-сульфаміл-2'Н-1',2',4'-бензотіадіазин-1',1'-діоксид-3'-іл)-4-гідрокси-2-оксохінолінам (1). Очевидно, під впливом електронного удару з одночасним підвищенням температури аніліди 2 досить легко втрачають молекулу води, піддаючись таким чином внутрішньомолекулярній циклізації у відповідні бензотіадіазини 1. В той же час високоінтенсивний пік з m/z 406 свідчить про те, що основним напрямком розпаду анілідів 2 є втрата сульфамідної групи. Аналогічна фрагментація характерна і для бензотіадіазинхінолонів 1, однак у



1-3: а R = H; б R = Me; в R = Et, г R = Pr

Схема

даному випадку відповідний фрагмент має меншу масу. Саме суттєва різниця в масах утворених при первинному розпаді анілідів 2 та бензотіадіазинхінолонів 1 фрагментарних іонів $[M-SO_2NH_2]^+$ дозволяє контролювати формування бензотіадіазинового кільця.

Крім того, мас-спектри 1-*R*-3-(6'-хлор-7'-сульфаміл-2'-Н-1',2',4'-бензотіадіазин-1',1'-діоксид-3'-іл)-

4-гідрокси-2-оксохінолінів (1) характеризуються наявністю максимальних за інтенсивністю піків молекулярних іонів. Слід зазначити, що такі піки мають вигляд дублетів з типовим саме для монохлорзаміщених сполук співвідношенням інтенсивностей сигналів — 3:1, оскільки розповсюдження у природі ізотопів ^{35}Cl та ^{37}Cl складає 75,5 і 24,5% відповідно [6]. Ця обставина служить надійним

Таблица

Характеристики та діуретична активність 1-R-3-(6'-хлор-7'-сульфаміл-2'-Н-1',2',4'-бензотіадіазин-1',1'-діоксид-3'-іл)-4-гідрокси-2-оксохінолінів

Сполука	Емпірична формула	Т _{пл.} , °С (водний ДМФА)	Вихід, %	Знайдено, % Вирахувано, %				Спектр ПМР, δ, м.д.				Діуретична активність, %
				С	Н	Н	С	ОН (1H, c)	SO ₂ NH (1H, c)	H _{аром} + SO ₂ NH ₂ (8H, м)	R	
1а	C ₁₆ H ₁₁ N ₄ O ₆ S ₂ Cl	290 (возг.)	86	42,12 42,25	2,53 2,44	12,45 12,32	13,96 14,10	14,86	12,45	8,34- 7,19	12,16 (1H, c, NH)	40
1б	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ O ₆ S ₂ Cl	> 300	90	43,46 43,54	2,85 2,79	12,07 11,95	13,53 13,68	14,63	12,51	8,37- 7,29	3,73 (3H, c, CH ₃)	50
1в	C ₁₈ H ₁₅ N ₄ O ₆ S ₂ Cl	295 (возг.)	91	44,59 44,77	3,26 3,13	11,79 11,60	13,14 13,28	14,64	12,49	8,33- 7,22	4,36 (2H, κ, NCH ₂); 1,28 (3H, τ, CH ₃)	38
1 г	C ₁₉ H ₁₇ N ₄ O ₆ S ₂ Cl	280 (возг.)	84	44,69 44,58	3,57 3,53	11,41 11,55	13,27 13,22	16,68	12,41	8,36- 7,24	4,26 (2H, τ, NCH ₂); 1,70 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,01 (3H, τ, CH ₃)	50
Гіпотіазид												123
Контроль												

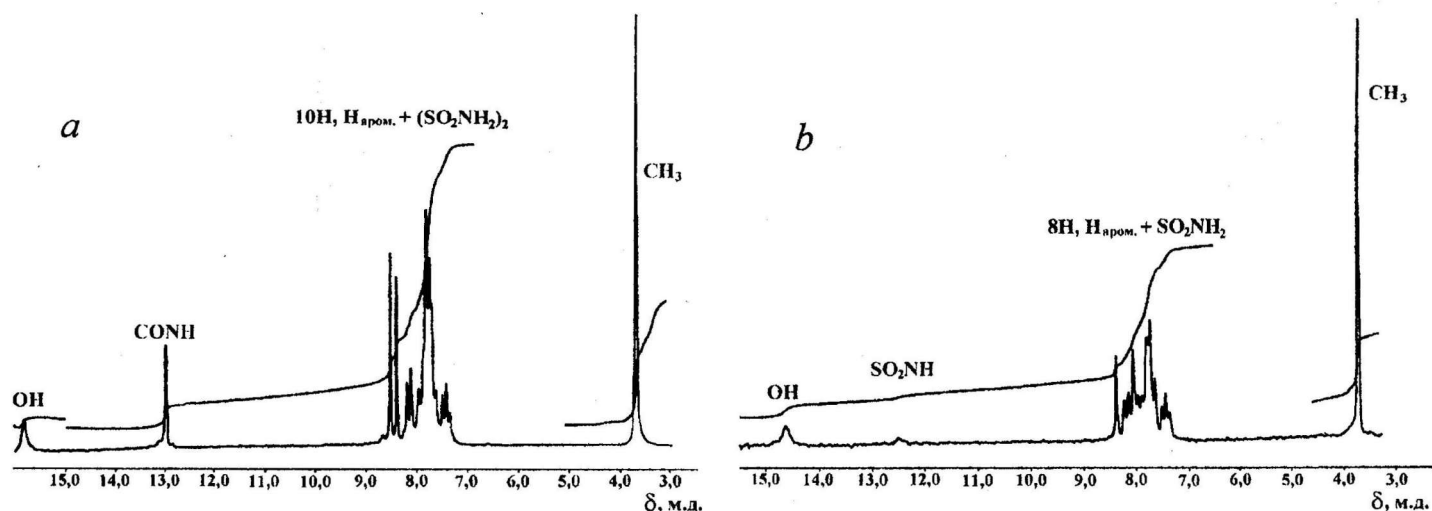


Рис. 1. Спектри ПМР: а — аніліду 26; б — бензотіадіазинхіноліну 16.

доказом того, що в молекулі сполуки міститься один атом хлору.

Діуретичну активність синтезованих бензотіадіазинхінолінів 1 вивчали за методом Берхіна [1]. Досліджувані речовини у вигляді 3-5% тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80, вводили білим щурам-самцям масою 260-300 г внутрішньо-очеревинно за 30 хв до водного навантаження. Водне навантаження складало 5 мл на 100 г маси тіла тварин, сполуки вводили в дозі 50 мг/кг, що відповідає ЕД₅₀ гіпотіазиду, паралельно з яким і в порівнянні з ним проводилось дослідження. Показником інтенсивності сечовиділення було збіль-

шення кількості сечі, яку виділяли тварини протягом 4 годин.

Всупереч нашим очікуванням, результати експерименту показали, що, хоча бензотіадіазинний фрагмент синтезованих речовин є більш наближеним до структури тіазидних діуретиків, їх сечогінні властивості значно поступаються препарату порівняння.

Перспективою для подальшого проведення пошуків діуретичних речовин серед похідних цієї групи ми вважаємо визначення фармакологічних властивостей сполук, які б мали інші замісники в хіноліновому циклі.

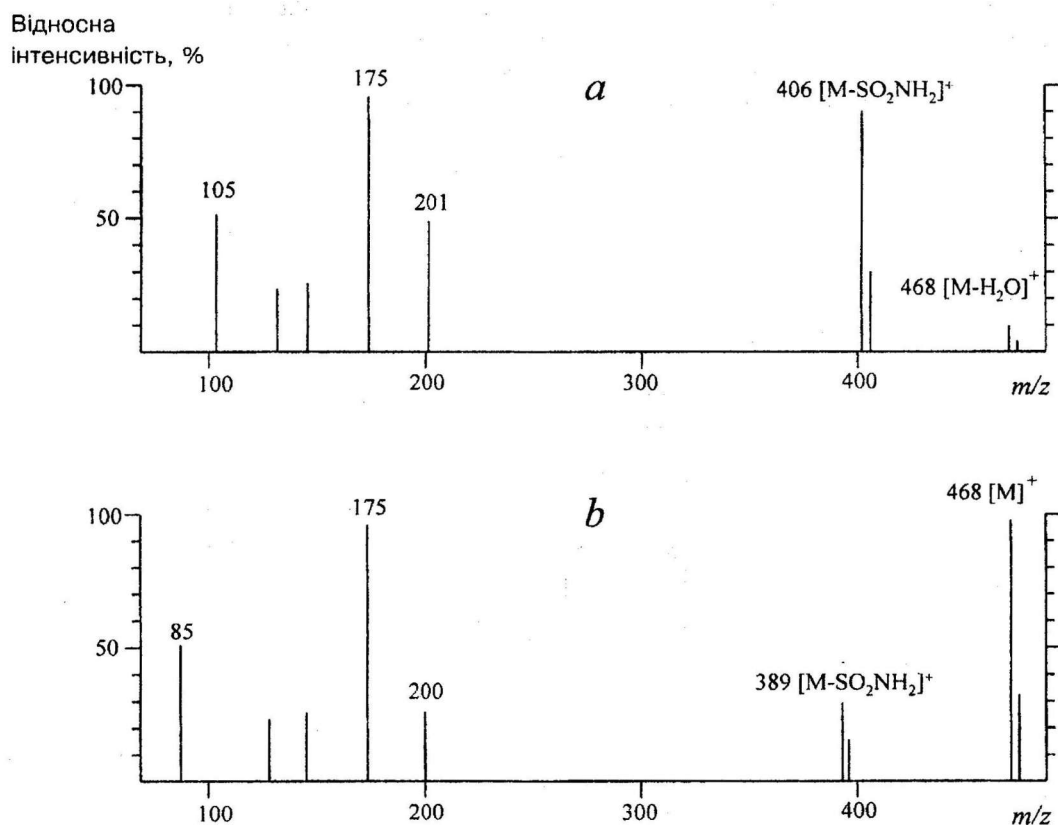


Рис. 2. Мас-спектри: а — аніліду 26; б — бензотіадіазинхіноліну 16.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук записані на приладі Bruker WP-100 SY, робоча частота — 100 МГц, розчинник — $\text{DMSO}-\text{D}_6$, внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри зареєстровані на квадрупольному спектрометрі Finnigan MAT Incos 50 в режимі повного сканування у діапазоні 33...700 m/z, іонізація електронним ударом 70 eV, прямий ввід, швидкість нагріву — $\sim 5^\circ\text{C}/\text{с}$.

2',4'-Дисульфаміл-5'-хлоранілід 1-метил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти (26). Суміш 0,01 Моль етилового ефіру 1-метил-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонової кислоти (36), 1,72 г (0,01 Моль) 6-хлор-4-амінобензол-1,3-дисульфаміду 4 і 1 мл ДМФА ретельно перемішують, після чого витримують на металічній бані при $180-190^\circ\text{C}$ протягом 10 хв. Охолоджують, додають 20 мл етилового спирту, перемішують, промивають спиртом та кристалізують з водного ДМФА.

Вихід складає 4,28 г (88%). $T_{\text{пл}}$ — $268-270^\circ\text{C}$ з розкл. (водний ДМФА). Спектр ПМР: 15,79 (1H, с, 4-OH), 12,95 (1H, с, CONH), 8,51-7,41 (10H, м, Наром + $(\text{SO}_2\text{NH}_2)_2$), 3,66 м.д. (3H, м, CH_3). Знайдено, %: C — 41,85; H — 3,03; N — 11,72; S —

13,21; Cl — 7,19. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2\text{Cl}$. Вирахувано, %: C — 41,83; H — 3,11; N — 11,51; S — 13,17; Cl — 7,28.

Аніліди 2a, в, г одержують аналогічно.

Загальна методика одержання 1-R-3-(6'-хлор-7'-сульфаміл-2'-H-1',2',4'-бензотіадіазин-1',1'-діоксид-3'-іл)-4-гідрокси-2-оксохінолінів (1a-г). Суміш 0,01 Моль 2',4'-дисульфаміл-5'-хлораніліду 2 і 100 мл 10% водного розчину гідроксиду калію кип'ять протягом 5 год. Після цього реакційну суміш охолоджують, підкислюють хлористоводневою кислотою до pH 3. Осад бензотіадіазинхіноліну 1, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать. Сполуки перекристалізують з водного ДМФА.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез 1-R-3-(6'-хлор-7'-сульфаміл-2'-H-1',2',4'-бензотіадіазин-1',1'-діоксид-3'-іл)-4-гідрокси-2-оксохінолінів.

2. Досліджено діуретичну дію синтезованих сполук. Результати досліджень свідчать, що введення атому хлору та сульфамільного радикалу до бензотіадіазинового фрагмента одержаних хінолінів призводить до зниження сечогінної активності.

ЛІТЕРАТУРА

- Берхин Е.Б. // Хим.-фарм. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
- Матвеева А.К., Воронин В.Г., Муравская И.Д., Плешаков М.Г. Синтетические диуретики: Лекарственные средства, экономика, технология и перспектива получения. Обзор. информ. — М.: ВНИИСЭНТИ Минмедбиопрома СССР, 1988. — Вып. 2. — 55 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2 ч. — Вильнюс, 1994. — Ч. 1. — 544 с.
- Таран С.Г., Українець І.В., Ліханова Н.В. та ін. // Фізіологічно активні речовини. — 1999. — Т. 28, №2. — С. 30-34.
- Таран С.Г., Українець І.В., Ліханова Н.В. и др. // Химия гетероцикл. соед. — 2001. — №2. — С. 262-265.
- Терентьев П.Б., Станкявичюс А.П. Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований. — Вильнюс: Мокслас, 1987. — 280 с.
- Українець І.В., Безуглый П.А., Горохова О.В. и др. // Химия гетероцикл. соед. — 1993. — №1. — С. 100-104.
- Українець І.В., Таран Е.А., Горохова О.В. и др. // Химия гетероцикл. соед. — 2000. — №3. — С. 409-414.
- Dormans T.P., Gerlag P.G., Russel F.G., Smits P. // Drugs. — 1998. — Vol. 55, №2. — P. 165-172.
- O'Grady P., Yee K.F., Lins R., Mangold B. // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 48, №3. — P. 375-381.
- Physicians' Desk Reference. — 51th Edition. — Des Moines: Medical Economics, 1997. — 3000 p.
- Raskin P., Guthrie R., Flack J. et al. // J. Hum. Hypertens. — 1999. — Vol. 13, №10. — P. 683-687.

УДК 54.057:547.831.7/8:615.28

СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1-R-3-(6'-ХЛОРО-7'-СУЛЬФАМИЛ-2'-H-1',2',4'-БЕНЗОТИАДИАЗИН-1',1'-ДИОКСИД-3'-ИЛ)-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСОХИНОЛИНОВ И.В.Українець, Е.А.Таран, О.Л.Каменецкая, С.Г.Таран, Л.Н.Воронина

С учетом эфиров 1-R-4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот, осуществлён синтез 1-R-3-(6'-хлор-7'-сульфамил-2'-H-1',2',4'-бензотиадiazин-1',1'-диоксид-3'-ил)-4-гидрокси-2-оксохинолинов, которые объединяют в своей структуре такие фармакофоры, как бензотиадiazиновый цикл и 4-гидрокси-2-оксохинолин. Изучена диуретическая активность полученных соединений.

UDC 54.057:547.831.7/8:615.28

SYNTHESIS AND DIURETIC ACTIVITY OF 1-R-3-(6'-CHLORO-7'-SULFAMYL-2'-H-1',2',4'-BENZOTHIADIAZINE-1',1'-DIOXIDE-3'-YL)-4-HYDROXY-2-OXOQUINOLINES I.V.Ukrainets, K.A.Taran, O.L.Kamenetskaya, S.G.Taran, L.M.Voronina

The synthesis of 1-R-3-(6'-chloro-7'-sulfamyl-2'-H-1',2',4'-benzothiadiazine-1',1'-dioxide-3'-yl)-4-hydroxy-2-oxoquinolines having the pharmacophore of benzothiadiazine combined with the pharmacophore of 4-hydroxy-2-oxoquinoline from 1-R-4-hydroxy-2-oxoquinoline-3-carboxylic acids esters has been carried out. The substances obtained have been evaluated as diuretic agents.