

ISSN 0023-1134

ХИМИКО- фармацевтический журнал

«МЕДИЦИНА» МОСКВА • 1980

◆ УДК 615.252.349:547.551.55

*В. П. Черных, Ж. П. Булуда, П. А. Безуглый, В. И. Макурина,
В. А. Чубенко, Л. Н. Воронина*

СИНТЕЗ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЛКИЛАМИДОВ 2-АМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-5-СУЛЬФОНИЛ- И 5-СУЛЬФАМИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ОКСАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Харьковский фармацевтический институт

Известно [1—3], что замещенные амиды аренсульфонилоксаминовых кислот проявляют выраженную сахароснижающую активность и малотоксичны.

Представлялось интересным для изучения связей между строением и действием изучить биологическую активность алкиламида 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонил- и 5-сульфамил-1,3,4-тиадиазол-2-оксаминовых кислот, у которых сульфонильная группа связана с гетероциклом.

Алкиламиды 2-амино-1, 3, 4-иадiazол-5-сульфонил-(III) и 5-сульфамил-1, 3, 4-тиадiazол-2-оксаминоной кислоты (V)

Соединение	R	Выход, %	Температу- ра плавле- ния, °С (из водного ДМФА)	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		pK _a в 60% водном диоксане	R _f	ИК-спектры, см ⁻¹			
				N	S		N	S			ν _{NH}	ν _{CO}	ν _{SO₂} ^{as}	ν _{SO₂} ^s
III а	H CH ₂ CH ₂ OH	90	300	27,98	25,73	C ₄ H ₅ N ₅ O ₄ S ₂	27,90	25,52	6,55	0,32	3360	1720	1360	1180
III б		78	211—2	23,93	21,94	C ₆ H ₉ N ₅ O ₅ S ₂	23,71	21,71	6,45	0,18	3365	1705	1360	1175
III в	C ₃ H ₇ и ₃₀ -C ₃ H ₇	90	220—1	23,88	21,91	C ₇ H ₁₁ N ₅ O ₄ S ₂	23,87	21,86	6,68	0,36	3370	1675	1365	1170
III г		89	207—8	23,99	21,90	C ₇ H ₁₁ N ₅ O ₄ S ₂	23,87	21,86	5,99	0,28	3320	1730	1365	1180
III д	CH ₂ =CH—CH ₂ C ₄ H ₉ и ₃₀ -C ₄ H ₉	76	214—5	24,30	22,30	C ₇ H ₉ N ₅ O ₄ S ₂	24,04	22,00	5,56	0,21	3280	1710	1360	1175
III е		95	222—3	22,90	20,99	C ₈ H ₁₃ N ₅ O ₄ S ₂	22,78	20,86	6,63	0,44	3350	1680	1355	1179
III ж		95	230—1	22,87	21,01	C ₈ H ₁₃ N ₅ O ₄ S ₂	22,78	20,86	6,62	0,41	3360	1678	1355	1175
		III з	73	215—6	21,87	19,98	C ₉ H ₁₅ N ₅ O ₄ S ₂	21,79	19,95	5,48	0,39	3320	1730	1365
III и	и ₃₀ -C ₅ H ₁₁ цикло-C ₆ H ₁₁ CH ₂ C ₆ H ₅	84	220—1	21,30	19,53	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₄ S ₂	21,00	19,23	6,72	0,32	3320	1720	1360	1170
III к		82	221—2	20,71	18,93	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₄ S ₂	20,51	18,78	6,73	0,36	3290	1680	1360	1175
V а		96	215—6	27,98	25,73	C ₄ H ₅ N ₅ O ₄ R ₂	27,90	25,52	6,03	0,43	3355	1715	1355	1170
V б	H CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH C ₃ H ₇ и ₃₀ -C ₃ H ₇	85	225—6	26,48	24,58	C ₅ H ₇ N ₅ O ₄ S ₂	26,40	24,47	6,06	0,25	3340	1710	1365	1180
V в		52	214—5	23,87	22,80	C ₆ H ₉ N ₅ O ₄ S ₂	23,71	21,71	6,13	0,33	3340	1685	1360	1180
V г		73	229—30	23,99	22,00	C ₇ H ₁₁ N ₅ O ₄ S ₂	23,87	21,86	6,48	0,43	3375	1680	1385	1170
V д		69	213—4	29,88	21,93	C ₇ H ₁₁ N ₅ O ₄ S ₂	23,87	21,86	6,52	0,57	3375	1675	1370	1175
		V е	59	209—10	24,34	22,13	C ₇ H ₉ N ₅ O ₄ S ₂	24,04	22,01	5,86	0,22	3320	1730	1370
V ж	CH ₂ =CH—CH ₂ C ₄ H ₉ и ₃₀ -C ₅ H ₁₁ цикло-C ₆ H ₁₁ CH ₂ C ₆ H ₅	57	223—4	22,90	20,93	C ₈ H ₁₃ N ₅ O ₄ S ₂	22,78	20,86	6,45	0,39	3360	1690	1360	1180
V з		56	213—4	21,90	20,08	C ₉ H ₁₅ N ₅ O ₄ S ₂	21,79	19,95	5,75	0,37	3375	1675	1365	1170
V и		83	204—5	21,21	19,47	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₄ S ₂	21,00	19,23	6,52	0,45	3370	1715	1365	1170
V к		56	218—9	20,73	18,93	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₄ S ₂	20,51	18,78	6,37	0,37	3340	1690	1370	1175

Гипогликемическая активность алкиламидов 2-амино-1, 3, 4-тиадиазол-5-сульфонил-(III) и 5-сульфамил-1, 3, 4-тиадиазол-2-оксаминовой кислоты (V)

Соединение	Срок после введения препарата, ч							LD ₅₀ , мг/кг (внутри- брюшин- но)
	2	4	6	8	10	12	24	
	снижения уровня сахара, % по отношению к исходным данным							
III а	6	8	7	11	15	11	4	937
III б	5	8	13	10	11	8	3	
III в	4	8	8	7	6	6	5	
III г	3	5	8	17	20	14	6	
III д	7	9	11	10	10	8	5	836
III е	12	14	14	13	18	12	6	
III ж	7	8	8	7	9	9	8	
III з	15	20	22	32	26	17	11	
III и	14	15	12	14	14	8	7	1235
III к	27	28	28	26	17	10	9	
V а	26	24	25	26	20	16	9	
V б	8	13	14	15	10	8	5	
V в	8	7	19	15	14	9	4	625
V г	4	9	8	10	13	11	3	
V д	5	7	10	12	11	7	5	
V е	2	8	10	9	6	5	3	
V ж	16	18	26	28	31	18	15	920
V з	21	29	27	25	24	19	8	
V и	16	18	24	24	24	25	27	
V к	7	8	16	15	17	12	7	
Бутамид	21	25	30	24	23	19	5	700

В целом изученные соединения по сахароснижающей активности уступают препаратам, применяемым в настоящее время при лечении диабета. Однако полученные результаты представляют интерес для дальнейшего поиска эффективных препаратов среди аналогов этих соединений.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры снимали на спектрофотометре UR-20 в таблетках KBr (с 0,5 %); pK_a определяли на приборе рН-340 в водно-диоксановых растворах с миллимолярной концентрацией веществ. Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинках Silufol в системе хлороформ — метанол (9 : 1).

Этиловый эфир 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонилоксаминовой кислоты (II). К метилату натрия, полученному из 0,23 г (0,01 моль) на и 25 мл абсолютного метанола, добавляют 1,80 г (0,01 моль) I и 1,46 г (0,01 моль) сухого диэтилоксалата. Реакционную массу выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч. Метанол отгоняют, остаток разбавляют водой, фильтруют, фильтрат подкисляют разбавленной соляной кислотой (1 : 1) до рН 5,0. Осадок сушат и получают 1,96 г (70 %) II с т. пл. 208—210 °С (иглы из смеси ДМФА и этанола).

Этиловый эфир 5-сульфамил-1,3,4-тиадиазол-2-оксаминовой кислоты (IV). К раствору 3,6 г (0,02 моль) I в 15 мл ледяной уксусной кислоты и 1,74 г (0,022 моль) пиридина при перемешивании и охлаждении прибавляют 3,2 г (0,022 моль) хлорангидрида моноэтилоксалата. Перемешивают в течение 1 ч при температуре кипения водяной бани. Охлаждают, разбавляют водой. Осадок отфильтровывают и сушат. Получают 3,52 г (63 %) IV, т. пл. 203 °С (пластинки из этанола).

n-Бутиламид-2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонилоксаминовой кислоты (IIIe). К раствору 4,2 г (0,015 моль) IV в 20 мл этанола прибавляют 2,2 г (0,03 моль) n-бутиламина и оставляют на 12 ч при комнатной температуре, прибавляют 20 мл воды, подкисляют разбавленной соляной кислотой

(1 : 1) до рН 5,0. Осадок отфильтровывают, сушат и после перекристаллизации получают 4,38 г (95 %) IIIe.

Аналогично получают III a—д, ж—к, V a—к.

Экспериментальная биологическая часть

Изучение гипогликемической активности проводили на кроликах-самцах массой 2—3 кг. Исследуемые вещества вводили перорально через зонд на 2 % крахмальной основе в дозе 0,05 г/кг. Пробы крови для анализа брали из ушной вены через разные промежутки времени в течение 24 ч после одноразового введения препарата. Гипогликемическую активность веществ определяли на 6—10 кроликах. Сахар в крови определяли ортотолуидиновым методом [5] и методом Хагедорна и Йенсена [5]. Полученные результаты подвергали статистической обработке. Для сравнения сахароснижающей активности параллельно исследовали действие бутамида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черных В. П., Банный И. П., Джан-Темирова Т. С. и др. — Хим.-фарм. ж., 1978, № 9, с. 49—52.
2. Черных В. П., Банный И. П., Макурина В. И. и др. — Там же, № 12, с. 79—84.
3. Черных В. П., Макурина В. И., Тимашева И. М. и др. — Фармацевтич. ж., 1978, № 6, с. 47—50.
4. Эйцис А. В., Устинова А. О. — Лабор. дело, 1965, № 1, с. 33—35.
5. Лыкина Н. Н. Биохимические методы исследования. М., 1963, с. 97—102.

Поступила 23/IV 1979 г.