

[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*

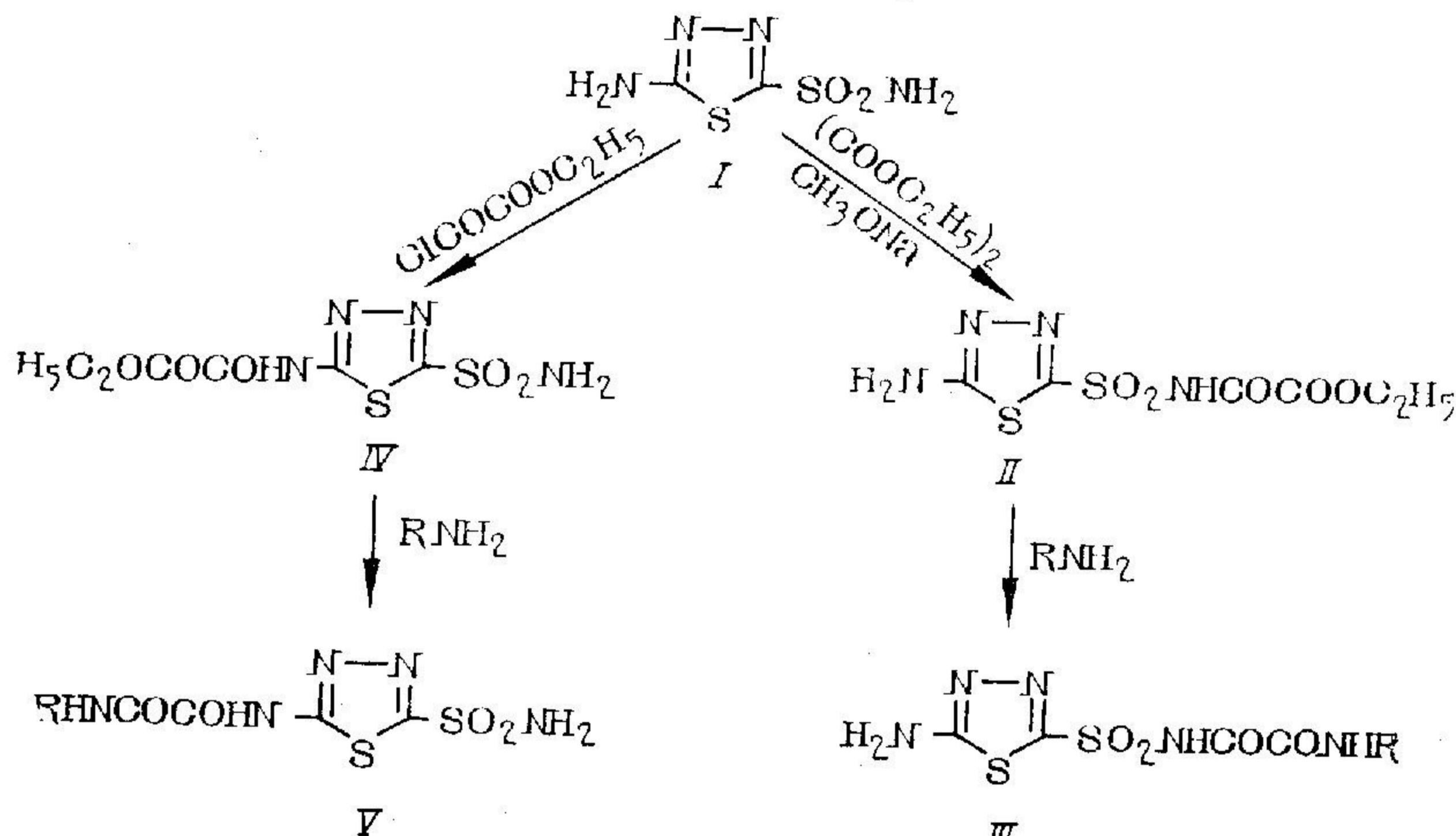
**СИНТЕЗ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЛКИЛАМИДОВ 2-АМИНО-
1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-5-СУЛЬФОНИЛ- И 5-СУЛЬФАМИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-
2-ОКСАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ**

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 алкиламидов 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.

Синтез указанных групп соединений осуществлялся по схеме:



Взаимодействием 2-амино-5-сульфамил-1,3,4-тиадиазола (I) с диэтилоксалатом (в присутствии метилата натрия) или хлорангидридом моноэтоксалиата получают соответственно эфиры II и IV, которые с жирными аминами образуют алкиламиды III и V.

Алкиламиды III и V представляют собой белые кристаллические вещества, которые хорошо растворяются в органических растворителях, а также в растворах щелочей.

Индивидуальность и строение полученных соединений подтверждены данными элементного, хроматографического и спектрального анализа (табл. 1).

В ИК-спектрах алкиламидов III и V наблюдаются характерные полосы поглощения валентных колебаний ν_{CO} 1660—1730 см⁻¹ и ν_{NH} 3290—3375 см⁻¹. Колебания SO_2 -групп представлены двумя интенсивными полосами: $\nu_{\text{SO}_2}^{\text{s}}$, 1170—1180 см⁻¹ и $\nu_{\text{SO}_2}^{\text{as}}$, 1355—1370 см⁻¹.

Алкиламиды III и V являются NH-кислотами. В связи с этим методом потенциометрического титрования в 60 % водном диоксане были измерены константы ионизации (pK_a), соответствующие отщеплению протона. Как видно из табл. 1, алкильные заместители в амидной части молекулы исследуемых соединений незначительно влияют на величину pK_a . Как и следовало ожидать, замена в изученных ранее замещенных амидах оксаминовых кислот ароматического радикала тиадиазольным остатком приводит к значительному снижению кислотности исследуемых соединений.

Биологические испытания синтезированных соединений на сахароснижающую активность проводили ортолуидиновым методом [4], а токсичность определяли на белых мышах методом Литч菲尔да и Уилкоксона в модификации М. А. Беленького. Данные для соединений III и V в сравнении с бутамидом приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, исследуемые соединения дают сахароснижающий и гипогликемический эффекты, которые зависят от природы радикала в амидной части молекулы. Наибольшее снижение сахара в крови вызывают алкиламиды III, содержащие изо-пентильный (III_з) и бензильный (III_к) заместители, а также соединения V_ж, з, и, которые по гипогликемическому действию приближаются к бутамиду либо равны ему по активности. Интересно отметить, что алкиламиды III_з, V_ж и V_и сохраняют сахароснижающую активность и через 24 ч, бутамид же к этому времени практически не вызывает снижения уровня сахара в крови.

Среди изученных соединений особого внимания заслуживает циклогексиламид 5-сульфамил-1,3,4-тиадиазол-2-оксаминовой кислоты (V_и), вызывающий устойчивую гипогликемию, максимум которой достигается через 6 ч после введения препарата и сохраняется в течение 24 ч. Как показали исследования острой токсичности, этот препарат, как и ряд других соединений, значительно менее токсичен, чем бутамид (см. табл. 2).

Таблица 1

Аликиламины 2-амино-1, 3, 4, нациазол-5-сульфонии-(III) и 5-сульфамил-1, 3, 4-тиадиазол-2-оксаминовой кислоты (V)

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

Таблица 2

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	728
III г	3	5	8	17	20	14	6	
III д	7	9	11	10	10	8	5	
III е	12	14	14	13	18	12	6	836
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	736
V б	8	13	14	15	10	8	5	
V в	8	7	19	15	14	9	4	
V г	4	9	8	10	13	11	3	62%
V д	5	7	10	12	11	7	5	64%
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	1120
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 %); р K_a определяли на приборе pH-340 в водно-диоксановых растворах с миллимолярной концентрацией веществ. Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинах 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 1 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 pH 5,0. Осадок сушат и получают 1,96 г (70 %) II с т. пл. 208—210 °C (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) хлорангидридаmonoэтоксалата. 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 °C (пластиинки из этанола).

n-Бутиламид-2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонилоксаминовой кислоты (IIIе). 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—d, ж—к, V a—k.

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

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

Поступила 23/IV 1979 г.