

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5

(Окремий відбиток)

**ВИДАВНИЦТВО
«ЗДОРОВ'Я»**

1978

УДК 615.254.1.012

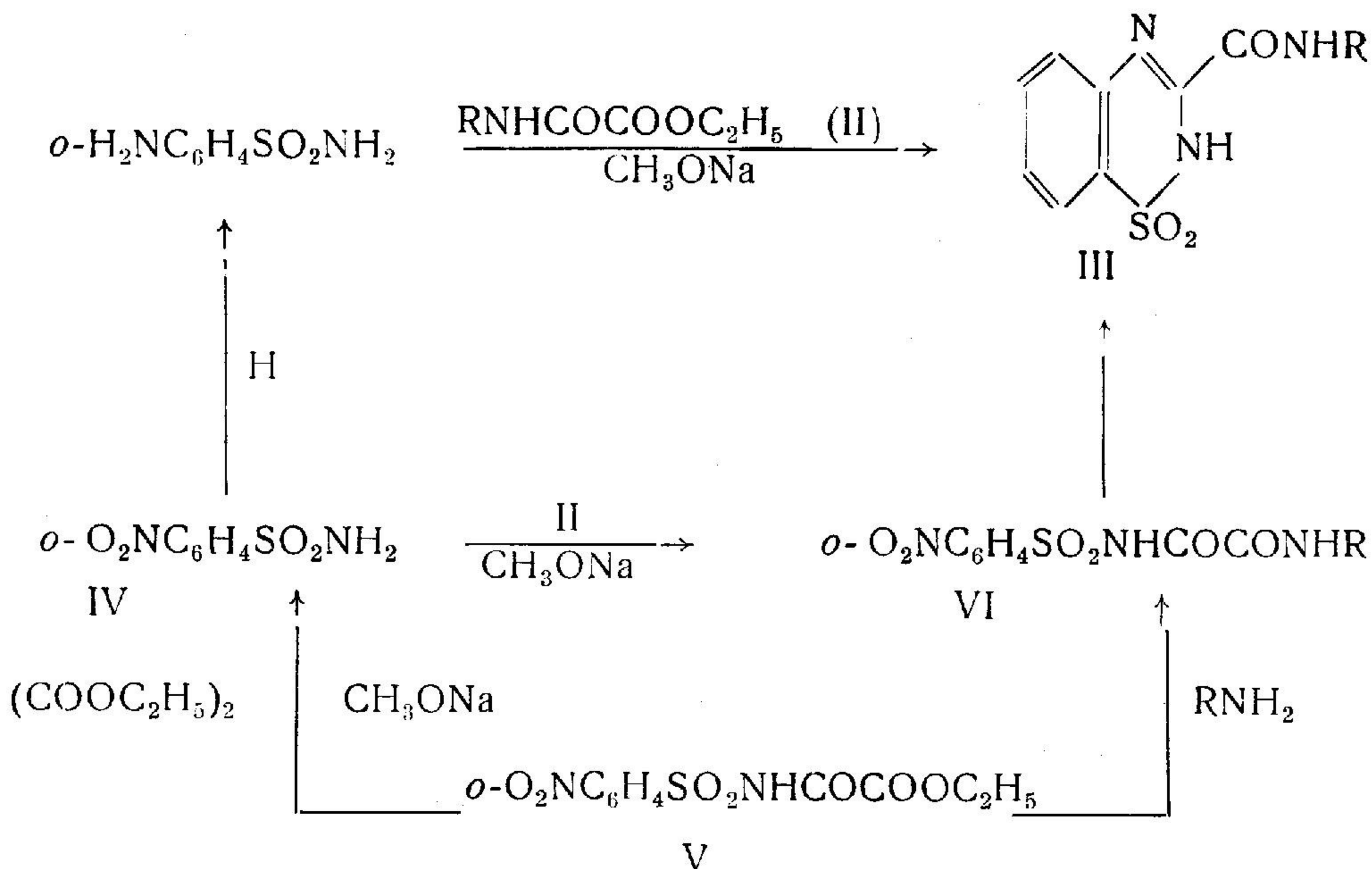
СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ

2Н-1,2,4-БЕНЗОТІАДІАЗИН-1,1-ДІОКСИД-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

В. П. ЧЕРНИХ, В. І. ГРИДАСОВ

Харківський фармацевтичний інститут

Продовжуючи раніше розпочаті дослідження (4) в ряду похідних бензотіадіазину, ми одержали заміщені амідн 2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид-3-карбонОВОЇ кислоти (III) згідно із схемою



Амідн III синтезовано з виходом до 70% при відновленні заміщених амідів о-нітробензолсульфонілоксамінової кислоти (VI) залізом у хлористоводневому середовищі. Вихідні амідн VI синтезували двома способами: за реакцією конденсації о-нітробензолсульфаміду (IV) з етиловими ефірами N-заміщених оксамінових кислот (II) або амідунням ефіру V жирними амінами в середовищі ДМФА. Етиловий ефір V утворювався під час взаємодії діетиллоксалату з сульфамідом IV у присутності метилату натрію.

Будову амідів III потверджено зустрічним синтезом реакції конденсації ефірів II з о-амінобензолсульфамідом (I), який, у свою чергу, одержували відновленням сульфаміду IV.

Заміщені амідн VI (табл. 1) та III (табл. 2) — безбарвні кристалічні речовини, розчинені в органічних розчинниках, водних розчинах лугів. Проявляють кислотні властивості і титруються в середовищі ДМФА у присутності тимолфталейну як одноосновні кислоти. Ідентифікували ці сполуки за даними елементного аналізу, ІЧ та УФ спектрів (2).

В ІЧ спектрах амідів III, VI у ділянці 3220—3330 см⁻¹ виявляються валентні коливання NH-групи. Частоти коливань SO₂-групи ре-

Таблиця 1

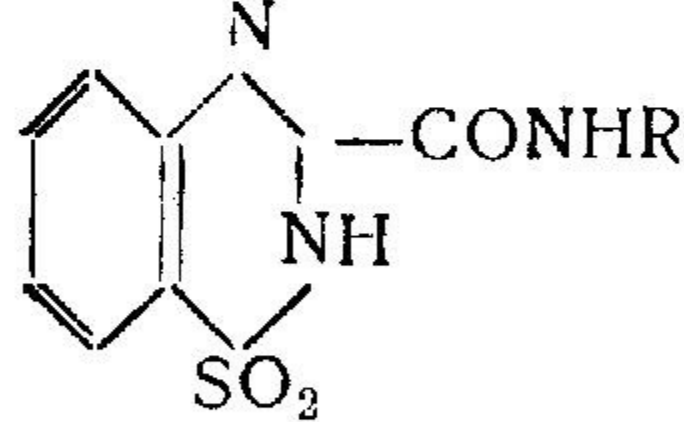
Заміщені амідн о-нітробензолсульфонілоксамінової кислоти (VI)
o-O₂NC₆H₄SO₂NHCOCONHR

№ спо- лук	R	Вихід, %	Т. топл., °C	Емпірична формула	Знайдено, %		Вирахувано, %	
					N	S	N	S
1	H	69	178—180	C ₈ H ₇ N ₃ O ₆ S	15,41	11,70	15,38	11,73
2	n-C ₄ H ₉	58	175—176	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₆ S	12,83	9,86	12,77	9,74
3	Цикло-C ₆ H ₁₁	74	197—198	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₆ S	11,96	9,30	11,82	9,02
4	m-ClC ₆ H ₄	41	224—225	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₆ S	10,98	8,51	10,95	8,36
5	n-CH ₃ OC ₆ H ₄	58	211—212	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₇ S	11,29	8,67	11,08	8,45

Примітка. Усі сполуки кристалізували з водного етанолу.

Таблиця 2

Заміщені амідн 2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид-3-карбонової кислоти (III)



№ спо- лук	R	Вихід, %	Т. топл., °C	Емпірична формула	Знайдено, %		Вирахувано, %	
					N	S	N	S
1	H	62	342 (розкл.)	C ₈ H ₇ N ₃ O ₃ S	18,70	14,30	18,61	14,24
2	n-C ₄ H ₉	63	210—212	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	15,08	11,52	15,02	11,41
3	Цикло-C ₆ H ₁₁	67	266—268	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	13,72	10,40	13,75	10,40
4	m-ClC ₆ H ₄	70	316—318	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S	12,73	9,60	12,53	9,51
5	n-CH ₃ OC ₆ H ₄	71	287—289	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	12,80	9,72	12,74	10,00

Примітка. Усі сполуки кристалізували з водного ДМФА.

презентовані двома смугами: $\gamma_{SO_2}^{as}$, 1310—1315 см⁻¹ та $\gamma_{SO_2}^s$, 1150—1180 см⁻¹. Валентні коливання СО-груп в амідах III виникають у ділянці 1720 см⁻¹, а у сполуках VI—в ділянці 1710, 1740 см⁻¹. Коливання NO₂-групи в амідах VI характеризуються двома смугами: $\gamma_{NO_2}^{as}$, 1545 см⁻¹ і $\gamma_{NO_2}^s$, 1360 см⁻¹.

В УФ спектрах сполук III спостерігається максимум вбирання в ділянці 288—297 нм (lg ε 3,75—4,70).

Аміди III (сполуки № 1, 3, 4, 5, табл. 2) випробовано фармакологічно для виявлення сечогінних властивостей. Вивчали їх* на білих мишах самцях за описаною в літературі методикою (1), причому сполука № 1 виявила виражений антидіуретичний ефект, а амідн № 3, 4, 5 підсилювали сечовідділення у тварин на 190, 433, 439% відповідно.

Експериментальна частина

УФ спектри знято на спектрофотометрі СФ-4 в діоксані (с 2·10⁻³—2·10⁻⁵ М), ІЧ спектри — на приладі UR-20 у таблетках калію броміду (концентрація речовини 0,5%).

Етиловий ефір о-нітробензолсульфонілоксамінової кислоти (V)

Одержували за описаним в літературі методом (3). Вихід 51,0%. Кристалізували з водного етанолу. Палички. Т. топл. 171—173° С.

Знайдено в %: N 9,31, S 10,78, C₁₀H₁₀N₂O₇S.
Вирахувано в %: N 9,27, S 10,60.

* Дослідження проводила доктор медичних наук С. М. Дроговоз.

Циклогексиламід *o*-нітробензолсульфонілоксамінової кислоти (№ 3, табл. 1).

1. Суміш 0,01 мол сульфаміду IV, 0,01 мол етилового ефіру циклогексилоксамінової кислоти та 0,01 мол метилату натрію нагрівали 2 години в середовищі абсолютного метанолу. Далі реакцію проводили за методикою (3).

2. 0,01 мол ефіру V розчиняли в 10 мл ДМФА, додавали 0,02 мол циклогексиламіну й залишали при кімнатній температурі на 12 годин. Потім розводили водою і підкислювали соляною кислотою (1:1) до кислій реакції. Осад, що випав, фільтрували, сушили і кристалізували.

Проба змішування речовин, синтезованих різними способами, не дала депресії температури топлення.

Аналогічно одержували сполуки № 1, 2, 4, 5 (табл. 1).

***n*-Метоксифеніламід 2Н-1, 2, 4-бензотіадіазин-1, 1-діоксид-3-карбонової кислоти (№ 5, табл. 2).**

1. У чотиришийкову колбу з мішалкою, термометром та зворотним холодильником завантажували 50 мл води, 0,01 мол відновленого заліза і 2 мл концентрованої соляної кислоти. Колбу нагрівали на водяному огрівнику, підтримуючи температуру реакційної суміші 60—80°. Потім невеликими порціями протягом 3 годин додавали 0,02 мол *n*-метоксифеніламіду *o*-нітробензолсульфонілоксамінової кислоти. Після цього до реакційної маси доливали 4,5 мл 30% розчину гідроокису натрію, перемішували і в гарячому стані фільтрували. Осад на фільтрі тричі промивали 30 мл 0,5% розчину гідроокису натрію. Охолоджений фільтрат підкислювали соляною кислотою (1:1) до рН 2. Осад, що випав, фільтрували, сушили і кристалізували.

2. Суміш 0,01 мол сульфаміду I, 0,01 мол етилового ефіру *n*-метоксибензолсульфонілоксамінової кислоти і 0,01 мол метилату натрію нагрівали 2 години в середовищі абсолютного метанолу. Далі робили, як у методиці (3).

Змішана проба з речовиною, одержаною в попередньому експерименті, депресії температури топлення не дала.

Аналогічно одержували сполуки № 1—4 (табл. 2).

В и с н о в к и

Здійснено синтез, вивчено фізико-хімічні та діуретичні властивості заміщених амідів 2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид-3-карбонової кислоти. Показано, що ця група сполук має діуретичну активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гацуря В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ, М., «Медицина», 1974, 103. — 2. Казлицына Л. А., Куплетская Н. Б., Применение УФ, ИК и ЯМР спектроскопии в органической химии, М., «Высшая школа», 1971. — 3. Петюнин П. А., Черных В. П., ЖОрХ, 1967, в. 1, 130. — 4. Черных В. П., Гридасов В. И., Петюнин П. А., ХГС, 1976, № 4, 479.

Надійшла 14.03.1978 р.

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF SUBSTITUTED AMIDES
OF 2H-1,2,4-BENZOTHIADIAZIN-1,1-DIOXIDE-3-CARBONIC ACID**

V. P. CHERNYKH, V. I. GRIDASOV
Kharkov Pharmaceutic Institute

SUMMARY

The authors synthesized and investigated the diuretic activity of substituted amides of 2H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxide-3-carbonic acid.