

# Химико- фармацевтический журнал

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор Д. Х. СКАЛАБАН

А. П. АРЗАМАСЦЕВ, Н. А. АФАНАСЬЕВА, А. И. БРЫКИН,  
Е. Р. ВАЛАШЕК, Р. Г. ГЛУШКОВ (зам. главного редактора),  
В. И. ГУНАР, Л. Я. ЦОРОФЕЕВ (ответственный секретарь),  
С. М. КАГИЯНЦ, В. М. КАНТЕРЕ, Ю. Ф. КОЛОСОВ, В. П. ЛАБЗИН,  
М. Д. МАШКОВСКИЙ, А. Г. НАТРАДЗЕ (зам. главного редактора),  
П. П. НЕУГODOV, К. Ю. НОВИЦКИЙ, М. Н. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ,  
Э. А. РУДЗИТ, Е. Е. РЫЛОВ, А. П. СЕРГЕЕВ (ответственный секретарь),  
А. П. СКОЛДИНОВ, Р. Д. СОПФЕР, Г. В. СОЛОВЬЕВ,  
О. Л. ТЮТЕНКОВ, А. М. ЮРКЕВИЧ

8

АВГУСТ

ТОМ XIII

Основан в 1967 г.

Издательство «Медицина» Москва — 1979





# Поиск новых лекарственных средств

УДК 615.252.349:547.461.2

П. А. Безуглый, В. П. Черных, С. М. Дроговоз, А. И. Березнякова,  
В. И. Макурина, Л. Н. Воронина

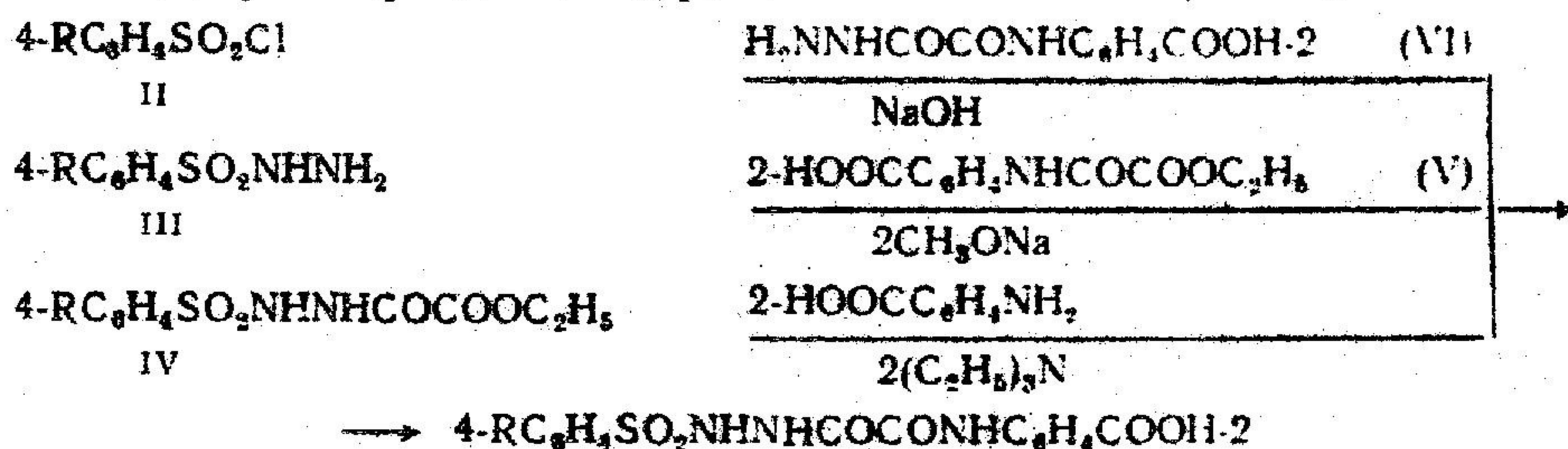
## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *N*-*o*-КАРБОКСИФЕНИЛАМИДОВ β-*N*<sup>1</sup>-АРЕНСУЛЬФОГИДРАЗИДА ШАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Харьковский фармацевтический институт

Поступила 23/1 1979 г.

Поиск препаратов, оказывающих одновременное гипогликемическое и диуретическое действие, является весьма актуальным и оправдывает исследования синтетиков и фармакологов в этой области.

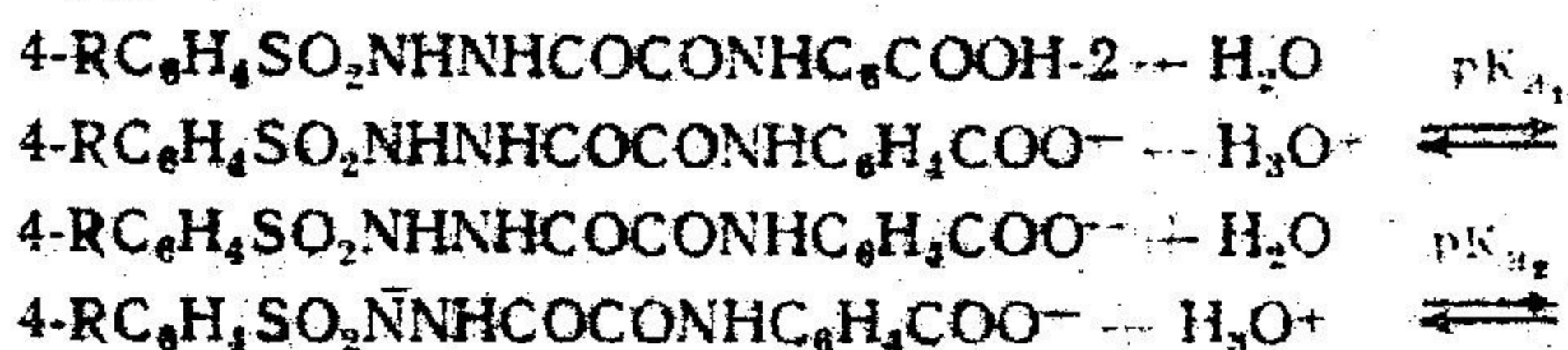
Целью настоящей работы является синтез *o*-карбоксифениламидов аренсульфогидразида щавелевой кислоты (I), которые получали в результате взаимодействия аренсульфохлоридов (II) с гидразидом *o*-карбоксиоксанилловой кислоты (VI) при комнатной температуре и перемешивании в течение 1 ч в растворе ДМФА. В качестве акцептора хлористого водорода использовали 10% раствор едкого натра.



Структуры полученных соединений I подтверждаются встречными синтезами, в которых гидразиды I получают по реакции ацилирования аренсульфогидразидов (III) эфиром *o*-карбоксиоксанилловой кислоты (V) в присутствии метилата натрия и по реакции амидирования этиловых эфиров аренсульфогидразидов щавелевой кислоты (IV) *o*-карбоксанилином.

Гидразиды I (табл. 1) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, нерастворимые в воде, растворимые в водных растворах щелочей и карбоната натрия. Динатриевые соли соединений I с катионами многих металлов образуют кристаллические осадки.

Для гидразидов Ia—ж методом потенциометрического титрования [1] в 60% водном диоксане были определены константы кислотной диссоциации (pK<sub>a1</sub> и pK<sub>a2</sub>; см. табл. 1). Анализ полученных результатов показывает, что заместители не оказывают влияния на pK<sub>a1</sub> (кислотность COOH-группы) и заметно влияют на pK<sub>a2</sub> (кислотность сульфогидразидной группы [2—4]), что связано с разной удаленностью заместителей от реакционного центра в указанных группах.



Проведенный корреляционный анализ результатов измерений pK<sub>a</sub> позволил получить уравнение зависимости констант кислотной ионизации сульфогидразидной группы с σ-константами Гаммета:



N-о-карбоксибензиламиды p-N-аренсульфонилгидразидов щавелевой кислоты (Ia - ж)

Соединение	R	Выход, %	Температура плавления, °C	Найдено, %			Вычислено, %			pK <sub>a</sub> в 60% водном ди-оксиде		ИК-спектры, ν, см <sup>-1</sup>			
				N	S	Жидкая-лент	N	S	Жидкая-лент	pK <sub>a1</sub>	pK <sub>a2</sub>	NH	CO	SO <sub>2</sub> <sup>as</sup>	SO <sub>2</sub> <sup>s</sup>
Ia	H	87	268—9	11,56	8,82	183,2	11,55	8,61	181,7	5,55	8,95	3330 3100	1720 1700	1345	1170
Ib	CH <sub>3</sub>	73	261—2	11,13	8,49	190,1	11,23	8,30	188,7	5,52	9,20	3345 3220	1755 1718	1340	1160
Iв	CH <sub>3</sub> O	76	262—3	10,68	8,15	197,3	10,76	8,27	196,7	5,55	9,23	3305 3185	1755 1718	1340	1160
Iг	Br	79	284—5	9,50	7,25	220,7	9,62	7,35	221,4	5,60	8,75	3320 3170	1700 1720	1342	1160
Id	Cl	68	267—8	10,55	8,05	203,8	10,25	8,37	199,3	5,55	8,79	3320 3160	1765 1715	1350	1166
Ie	NO <sub>2</sub>	69	252—3	13,72	7,85	207,1	13,71	7,86	204,2	5,60	6,90	3328 3150	1760 1710	1345	1165
Iж	NHCOOCH <sub>3</sub>	75	263—4	12,83	7,34	227,3	12,97	7,21	218,2	5,60	9,28	3310 3250	1710 1160	1360	1180

\* Соединения Ia — в кристаллизуют из водного диоксиана. Iг, е — из ледяной уксусной кислоты, Iж, ж — из водного ДМФА.



$$pK_a = (8,98 \pm 0,03) - (0,987 \pm 0,081) \sigma;$$

$$r = 0,989;$$

$$s = 0,021.$$

Для синтезированных веществ реакционная константа  $\rho$  имеет примерно одинаковое значение по сравнению с ранее вычисленными для аналогичных групп соединений [2—4].

Для гидразидов I сняты также ИК-спектры (см. табл. 1). Как видно из табл. 1, в ИК-спектрах соединений Ia—ж имеются характерные полосы поглощения валентных колебаний NH-, CO- и SO<sub>2</sub>-групп [5].

Диуретическую активность [6] соединений Ia—ж определяли на 35 белых крысах-самцах массой 150—170 г. В каждый опыт брали по 5 крыс, которым перорально вводили изучаемые вещества в дозе 200 мг/кг на фоне водной нагрузки (50 мл/кг). Объем мочи, выделенной животными за 3 ч, служил показателем интенсивности мочеотделения. Полученное количество мочи у крыс как за каждый час, так и за весь опыт, пересчитывали на 100 г массы животного.

Изученные экспериментальные данные представлены в табл. 2, из которой видно, что соединения Ib, д, ж превосходят по активности известный диуретик гипотиазид на 33—62%, а вещества Ia, г по мочегонным свойствам приближаются к гипотиазиду.

Гипогликемическая активность [7] синтезированных соединений определялась на кроликах массой 2—3 кг ортотолуидиновым методом, а токсичность — на белых мышах методом Литчфильда и Уилкоксона в модификации М. Н. Беленького. Для сравнения использовали бутамид (см. табл. 2).

Из табл. 2 видно, что гипогликемический эффект исследуемых соединений (доза 50 мг/кг) зависит от природы заместителя, введенного в аренсульфонильную часть молекулы. Малоэффективными оказались соединения Ib, ж ( $R=CH_3O, NO_2$ ), остальные соединения по своей гипогликемической активности приближаются к бутамиду. Максимальное гипогликемическое действие проявляется для всех соединений к 8-му часу. Через 12 ч после однократного введения активность соединений I снижается и становится меньшей, чем для бутамида.

Сравнивая величины LD<sub>50</sub> для гидразидов Ia—ж, можно отметить, что токсичность последних возрастает с введением в бензольное ядро молекулы электроноакцепторных заместителей (Iг—е).

Таким образом, *o*-карбоксифениламида аренсульфогидразидов щавелевой кислоты наряду с высокой диуретической активностью проявляют гипогликемические свойства при низкой токсичности.

Биологическая активность соединений Ia—ж

Таблица 2

Соединение	Объем мочи, выделенной крысами за 3 ч опыта, % по отношению к контролю*	LD <sub>50</sub> для мышей, мг/кг	Отношение LD <sub>50</sub> изучаемых препаратов к LD <sub>50</sub> **		Время после введения препарата, ч					
			гипотиазид	бутамид	2	4	6	8	10	12
					снижение уровня сахара в крови, %					
Ia	215	1380	1,17	1,84	12	17	21	24	23	18
Iб	295	3014	2,56	4,01	17	19	19	20	20	13
Iв	183	1175	1,00	1,57	13	15	10	8	10	7
Iг	196	738	0,63	0,98	10	18	25	27	18	10
Id	281	819	0,70	1,09	13	19	28	29	24	20
Ie	180	731	0,62	0,97	7	9	19	21	21	17
Iж	266	7540	6,41	10,05	2	7	10	11	13	10
Гипотиазид	233	1175	1	—	—	—	—	—	—	—
Бутамид	—	750	—	1	21	25	30	24	23	24

\* Объем мочи, выделенной крысами контрольной группы, принят за 100%.

\*\* LD<sub>50</sub> гипотиазида и бутамида приняты за единицу.



### Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на приборе UR-20 в таблетках с бромидом калия ( $c=0,5\%$ ),  $pK_a$  определяли на приборе pH-340 в водно-диоксановых растворах ( $c=1\text{ мМ}$ ).

**N-*o*-карбоксифениламид  $\beta$ -N-*p*-толуолсульфогидразида щавелевой кислоты (16).** А. К 2,23 г (0,01 моль) VI в 10 мл ДМФА при перемешивании и охлаждении прибавляют 8 мл 10% раствора едкого натра (0,8 г, 0,02 моль) и по частям 1,9 г (0,01 моль) *p*-толуолсульфохлорида. Перемешивают в течение 1 ч, разбавляют 3-кратным количеством воды и подкисляют соляной кислотой (1 : 1) до pH 2,0. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из водного диоксана. Выход 2,80 г (74%). Аналогично получают соединения Ia, в—ж.

Б. К раствору, приготовленному из 0,46 г (0,02 моль) натрия в 30 мл абсолютного метанола, добавляют 1,86 г (0,01 моль) *p*-толуолсульфогидразида и 2,37 г (0,01 моль) V. Нагревают в течение 5 ч и далее поступают согласно методике [8]. Выход 1,62 г (43%).

В. К раствору 2,86 (0,01 моль) IV ( $R=CH_3$ ) в 50 мл этанола добавляют 1,37 г (0,01 моль) *o*-карбоксанилина и 2,02 г (0,02 моль) триэтиламина. Нагревают в течение 10 ч и далее поступают согласно методике [9]. Выход 1,51 г (40%).

Проба смешения 3 образцов 16, полученных разными способами, не показала депрессии температуры плавления.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Черных В. П., Макирина В. И., Гридасов В. И. и др. Реакцион. способность орг. соединений, 1974, вып. 1, с. 7.
2. Черных В. П., Макирина В. И., Петюкин П. А. — Там же, с. 13.
3. Черных В. П., Макирина В. И., Петюкин П. А. — Ж. орган. химии, 1975, № 11, с. 556.
4. Черных В. П. — Укр. хим. ж., 1976, № 5, с. 512.
5. Никанов К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М., 1965.
6. Гадарга В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М., 1974.
7. Рабиш А. Б., Устинова О. Н. — Лабор. дело, 1965, № 1, с. 33—35.
8. Петюкин П. А., Черных В. П. — Ж. орган. химии, 1966, № 2, с. 285.
9. Петюкин П. А., Черных В. П. — Там же, 1967, № 1, с. 130.