

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. ДОРОФЕЕВ (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. НЕУГОДОВ, К. Ю. НОВИЦКИЙ, М. И. 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

9

ТОМ XIII

Основан в 1967 г.

Издательство «Медицина» Москва — 1979



УДК 615.252.349:547.541

В. П. Черных, Ж. П. Булада, П. А. Безуглый, В. И. Макурина,
Л. Н. Воронина, А. И. Гончаров, В. А. Чубенко

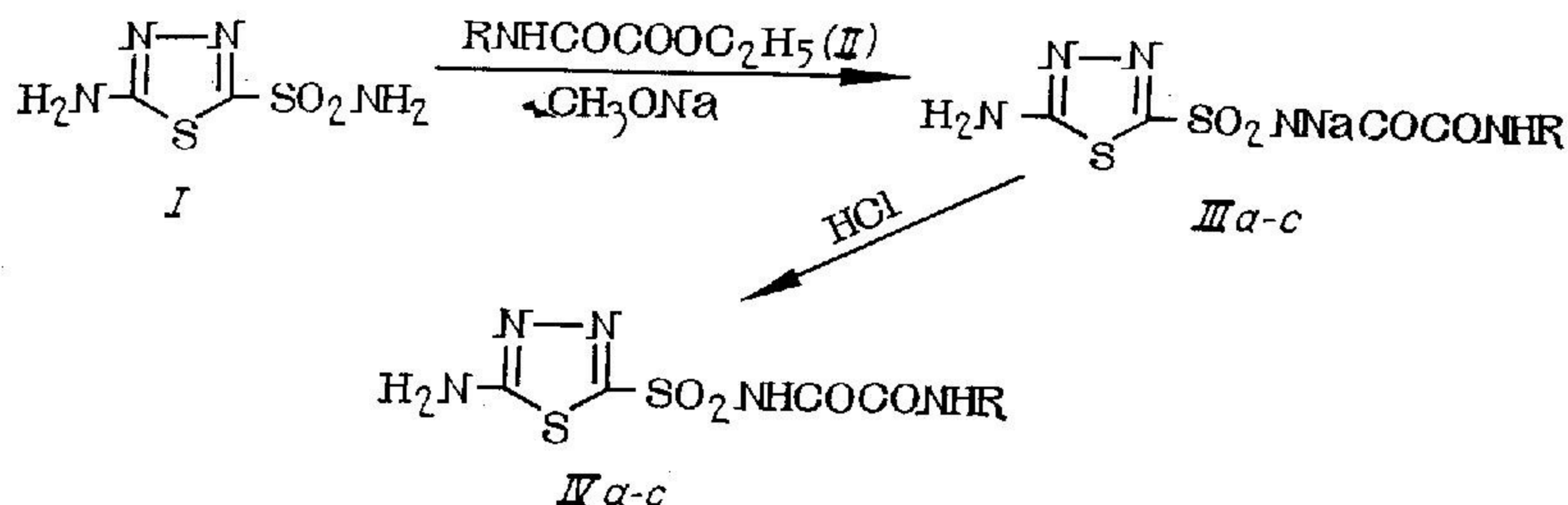
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АРИЛ(ГЕТЕРИЛ)АМИДОВ 2-АМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-5-СУЛЬФОНИЛОКСАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Харьковский фармацевтический институт

Поступила 2/III 1979 г.

Ранее было показано [1—3], что замещенные амиды аренсульфонилоксаминовых кислот проявляют выраженную гипогликемическую активность и низкую токсичность. В развитие этих исследований представлялось интересным осуществить синтез гетерилсульфонилоксамидов с целью изучения их биологического действия.

Синтез замещенных амидов 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонилоксаминовой кислоты осуществлялся согласно схеме:



В качестве гетероциклического сульфамида был использован 2-амино-5-сульфамил-1,3,4-тиадиазол (I), при конденсации которого с эфирами

Арил(гетерил)амиды 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонилоксаминовой кислоты (IV а—с)

Соединение	R	Выход, %	Температура плавления, °C*	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			pK _a в 60% диоксане	R _f
				N	S	эквивалент		N	S	эквивалент		
IVa	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	74	216—7	19,68	18,08	363,7	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₅ S ₂	19,60	17,95	357,3	—	0,30
IVб	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	87	236—7	19,37	18,19	360,3	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₅ S ₂	19,60	17,95	357,3	6,52	0,16
IVв	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	95	238—9	19,81	18,21	361,9	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₅ S ₂	19,60	17,95	357,3	7,15	0,32
IVг	3-CH ₃ C ₆ H ₄	83	233—4	20,71	18,98	348,7	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₄ S ₂	20,51	18,78	341,4	6,56	0,40
IVд	4-CH ₃ C ₆ H ₄	59	220—1	20,67	18,68	345,3	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₄ S ₂	20,51	18,78	341,4	—	0,28
IVe	C ₆ H ₅	92	246—7	21,64	19,88	318,4	C ₁₀ H ₉ N ₅ O ₄ S ₂	21,40	19,59	327,3	6,84	0,32
IVж	3-ClC ₆ H ₄	92	244—6	19,57	17,45	363,9	C ₁₀ H ₈ ClN ₅ O ₄ S ₂	19,36	17,72	361,8	6,57	0,22
IVз	3-BrC ₆ H ₄	90	250—1	17,29	15,91	408,7	C ₁₀ H ₈ BrN ₅ O ₄ S ₂	17,24	15,79	406,2	6,64	0,24
IVи	4-BrC ₆ H ₄	75	260—1	17,37	15,87	405,3	C ₁₀ H ₈ BrN ₅ O ₄ S ₂	17,24	15,79	406,2	6,56	0,18
IVк	4-IC ₆ H ₄	98	133—4	15,61	14,27	460,9	C ₁₀ H ₈ N ₅ O ₄ S ₂	15,45	14,15	453,2	6,63	0,35
IVл	2-NO ₂ C ₆ H ₄	73	244—5	22,68	17,38	375,3	C ₁₀ H ₈ N ₆ O ₆ S ₂	22,57	17,22	372,3	—	0,81
IVм	4-NO ₂ C ₆ H ₄	91	228—9	22,63	17,45	375,8	C ₁₀ H ₈ N ₆ O ₆ S ₂	22,57	17,22	372,3	6,16	0,77
IVн	2-HOOC ₆ H ₄	94	246—7	18,96	17,49	377,3	C ₁₁ H ₉ N ₅ O ₆ S ₂	18,86	17,27	371,3	—	0,16
IVо	2-Пиридил	48	222—3	25,73	19,65	339,7	C ₉ H ₈ N ₆ O ₄ S ₂	25,60	19,53	328,3	—	0,90
IVп	3-Пиридил	95	241—2	25,80	19,71	335,9	C ₉ H ₈ N ₆ O ₄ S ₂	25,60	19,53	328,3	—	0,55
IVр	2-Тиазолил	86	163—4	25,28	28,93	339,3	C ₇ H ₆ N ₆ O ₄ S ₃	25,14	28,77	334,3	—	0,82
IVс	8-Хинолинил	99	252—3	22,47	16,70	383,4	C ₁₃ H ₁₀ N ₆ O ₄ S ₂	22,21	16,95	378,4	—	0,85

* Все соединения кристаллизуют из водного ДМФА.

2

Т а б л и ц а

Гипогликемическая и антибактериальная активность арил(гетерил)амидов 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонилоксаминовой-кислоты (VI а—с)

Соединение	Время после введения препарата, ч							Тест культуры микроорганизмов			
	2	4	5	8	10	12	14	кишечная палочка	синегнойная палочка	патогенный стафилококк	сенная палочка
	снижение уровня сахара в крови, % по отношению к исходным данным										
IVa	3	4	7	2	2	1	1	1 : 2000	1 : 8000	1 : 2000	1 : 2000
IVб	3	7	10	14	12	8	4	1 : 4000	1 : 4000	1 : 2000	1 : 4000
IVв	7	9	12	15	7	7	3	1 : 4000	1 : 8000	1 : 2000	1 : 8000
IVг	10	12	15	17	13	7	7	1 : 4000	1 : 4000	1 : 8000	1 : 4000
IVд	6	15	20	23	24	16	12	1 : 4000	1 : 4000	1 : 2000	1 : 4000
IVе	5	9	17	15	13	12	8	1 : 4000	1 : 4000	1 : 4000	1 : 4000
IVж	7	18	13	17	16	15	12	1 : 4000	1 : 8000	1 : 2000	1 : 4000
IVз	7	7	8	10	12	10	7	1 : 2000	1 : 8000	1 : 2000	1 : 2000
IVи	3	15	18	23	20	18	15	1 : 4000	1 : 4000	1 : 4000	1 : 4000
IVк	5	8	10	10	18	16	3	1 : 4000	1 : 4000	1 : 8000	1 : 8000
IVл	7	10	15	27	22	19	10	1 : 4000	1 : 8000	1 : 2000	1 : 2000
IVм	9	11	17	29	23	23	8	1 : 4000	1 : 8000	1 : 4000	1 : 2000
IVн	7	7	9	10	8	7	3	1 : 4000	1 : 8000	1 : 2000	1 : 4000
IVо	4	16	22	24	20	17	5	1 : 4000	1 : 8000	1 : 4000	1 : 4000
IVп	4	28	27	18	18	14	8	1 : 4000	1 : 4000	1 : 4000	1 : 4000
IVр	2	4	17	23	15	11	6	1 : 4000	1 : 8000	1 : 2000	1 : 4000
IVс	6	17	16	18	21	17	8	1 : 4000	1 : 8000	1 : 4000	1 : 4000
Бутамид	21	25	30	24	23	23	5	—	—	—	—

(II) в присутствии метилата натрия происходит образование натриевых солей (III). Последние при подкислении разбавленной соляной кислотой (1 : 1) превращаются в амиды (IV).

Тиадиазолсульфонилоксамиды IV (табл. 1) — бесцветные кристаллические соединения, нерастворимые в воде, легко растворяются в водных растворах щелочей и минеральных кислотах. В присутствии фенолфталеина в растворе ДМФА амиды IV титруются как одноосновные кислоты.

С метилатом натрия амиды IV образуют натриевые соли, в водных растворах которых с катионами металлов Hg^+ , Hg^{2+} , Cu^{2+} , Sr^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Fe^{3+} , Bi^{3+} происходит образование осадков, растворимых в избытке реактива, что свидетельствует об ионогенном характере структуры соответствующих солей.

Идентификация синтезированных соединений проводилась по совокупности данных элементного анализа, ИК-спектров, метода тонкослойной хроматографии.

В ИК-спектрах амидов IV наблюдаются характеристические полосы валентных колебаний NH-группы; для сульфонильной группы имеются две полосы поглощения ($\nu_{SO_2}^s$ 1350—1370 и 1155—1180 cm^{-1}). Карбонильное поглощение проявляется в области 1705—1745 cm^{-1} .

Для исследуемых соединений на пластинках «Silufol UV-254» в системе хлороформ — метанол (90 : 10) были получены хроматограммы и определены величины R_f (см. табл. 1).

Биологические испытания гетерилсульфонилоксамидов IV проводили на гипогликемическую и антимикробную активность. Гипогликемическое действие амидов IV изучали ортотолуидиновым методом [4] в сравнении с бутамидом (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что в первые 2 ч ни одно из исследуемых соединений не достигает уровня действия бутамида, а через 4—6 ч после приема препарата только одно соединение (IV) снижает уровень сахара в крови до 28%, приближаясь по действию к бутамиду. Интересно отметить, что через 6 ч гипогликемическая активность бутамида снижается, а число препаратов, приближающихся к нему по гипогликемическому эффекту, увеличивается. Так, через 8 ч на уровне бутамида находятся соединения IVд, и, о, р, через

10 ч—IVд, л, м, через 12 ч—IVм. Через 24 ч бутамид практически не оказывает гипогликемического действия, в то время как соединения IVд, ж, и, л снижают содержание сахара в крови на 10—15% по сравнению с исходной нормой, что составляет 30—50% максимального снижения под влиянием бутамида за 6 ч.

Характеризуя в целом связь между гипогликемической активностью и строением исследуемых соединений, можно отметить, что наибольшей гипогликемической активностью обладают соединения, содержащие в оксамоильном остатке гетероциклические радикалы (пиридил, тиазолил, хинолинил), а также бензольное кольцо, в котором находятся акцепторные заместители (NO_2 , Br, Cl).

Обращает на себя внимание также факт, что в исследуемой группе соединений наблюдается связь между гипогликемической активностью амидов IV и их кислотностью. С введением в фенильное ядро оксамоильного остатка акцепторных заместителей увеличивается, а с введением донорных заместителей уменьшается как кислотность, так и гипогликемическое действие амидов IV. Влияние природы радикала в бензольном кольце оксамоильного остатка на константы ионизации исследуемых соединений может быть количественно выражено с помощью уравнения Гаммета:

$$\text{pK}_a = 6,79 - 0,79\sigma \quad (r = 0,993, \quad s_p = 0,062),$$

где σ — электронная константа Гаммета;

r , s_p — параметры корреляции. Существование связи между константами ионизации амидов IV и σ -константами Гаммета, а также между величиной pK_a и гипогликемической активностью предполагает возможную корреляцию между гипогликемическим действием препаратов и их структурными параметрами, в качестве которых можно использовать электронные константы Гаммета [5].

Нами получено уравнение указанной зависимости (в корреляцию включены соединения IVб—г, е, и, к, м), которое имеет следующий вид:

$$C_{\text{ак}} = C_{\text{ак}}^0 + m\sigma;$$

$$C_{\text{ак}} = 12,6 + 14,8\sigma \quad (r = 0,920, \quad s = 3,4),$$

где $C_{\text{ак}}$ — сахароснижающая активность амидов IV, содержащих заместители в бензольном кольце оксамоильного остатка; $C_{\text{ак}}^0$ — сахароснижающая активность амида IVе ($\text{R}=\text{H}$); m — коэффициент чувствительности исследуемого свойства к структурным изменениям в молекуле амидов IV; σ — электронная константа Гаммета.

Как видно из полученного уравнения, между гипогликемической активностью и σ -константами Гаммета существует вполне удовлетворительная корреляция.

Таким образом, сравнительный анализ полученных результатов показал, что сочетание гетерилсульфида с оксамоильным остатком приводит к получению препаратов, проявляющих выраженную гипогликемическую активность, которая зависит как от природы заместителей в структуре синтезированных соединений, так и от их кислотных свойств.

Антибактериальную активность соединений IIIа—с определяли методом серийных разведений в отношении патогенного стафилококка, палочки сине-зеленого гноя, кишечной и сенной палочки в мясо-пептонном бульоне (рН 7,2). Бактериостатическое действие определяли визуально через 18—20 ч пребывания посевов в термостате при 37°C.

Из табл. 2 видно, что соединения IVа—с оказывают слабо выраженное бактериостатическое действие на указанные микроорганизмы.

Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на приборе UR-20 в таблетках с бромидом калия ($c=0,5\%$); pK_a определяли на приборе рН-340 в 60% водном диоксане.

Фениламид 5-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонилоксиаминовой кислоты (IVe). К метилату натрия, полученному из 0,23 г (0,01 моль) натрия в 50 мл абсолютного метанола, добавляют 1,80 г (0,01 моль) 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфамида и 1,93 г 0,01 моль этилового эфира оксаниловой кислоты. Реакционную массу оставляют при комнатной температуре в течение 2 ч. Метанол отгоняют, разбавляют водой, фильтруют, фильтрат подкисляют соляной кислотой (1:1) до pH 5,0. Осадок сушат. Получают 3 г (92 %) с т. пл. 246—247°C (иглы, из водного ДМФА).

Аналогично были получены остальные амиды IVa—д, ж—с.

Натриевая соль фениламида 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонилоксиаминовой кислоты получена при нагревании в течение 30 мин 0,01 моль соединения IVe в 20 мл абсолютного метанола с 0,01 моль метилата натрия, полученного из 0,01 моль натрия и 20 мл абсолютного метанола.

Аналогично были получены натриевые соли для остальных амидов IVa—д, ж—с.

Для всех натриевых солей был проведен элементный анализ на натрий. Вычисленные и экспериментальные данные различались в пределах $\pm 0,3$ —0,5 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черных В. П., Банный И. П., Макурина В. И. и др. — Хим.-фарм. ж., 1978, № 12, с. 79—84.
2. Петюнин П. А., Черных В. П., Штучная В. П. и др. — Там же, 1973, № 4, с. 31—32.
3. Черных В. П., Банный И. П., Валяшко Н. Н. и др. — Фармакол. и токсикол., 1979, № 1, с. 51—55.
4. Райцис А. Б., Устинова О. Н. — Лабор. дело, 1965, № 1, с. 33—35.
5. Ордуханян А. А., Кабанкин А. С., Ландау М. А. и др. — Хим.-фарм. ж., 1976, № 12, с. 42—46.