

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

УДК 615.281:547.551.525.211.1:615.25.349

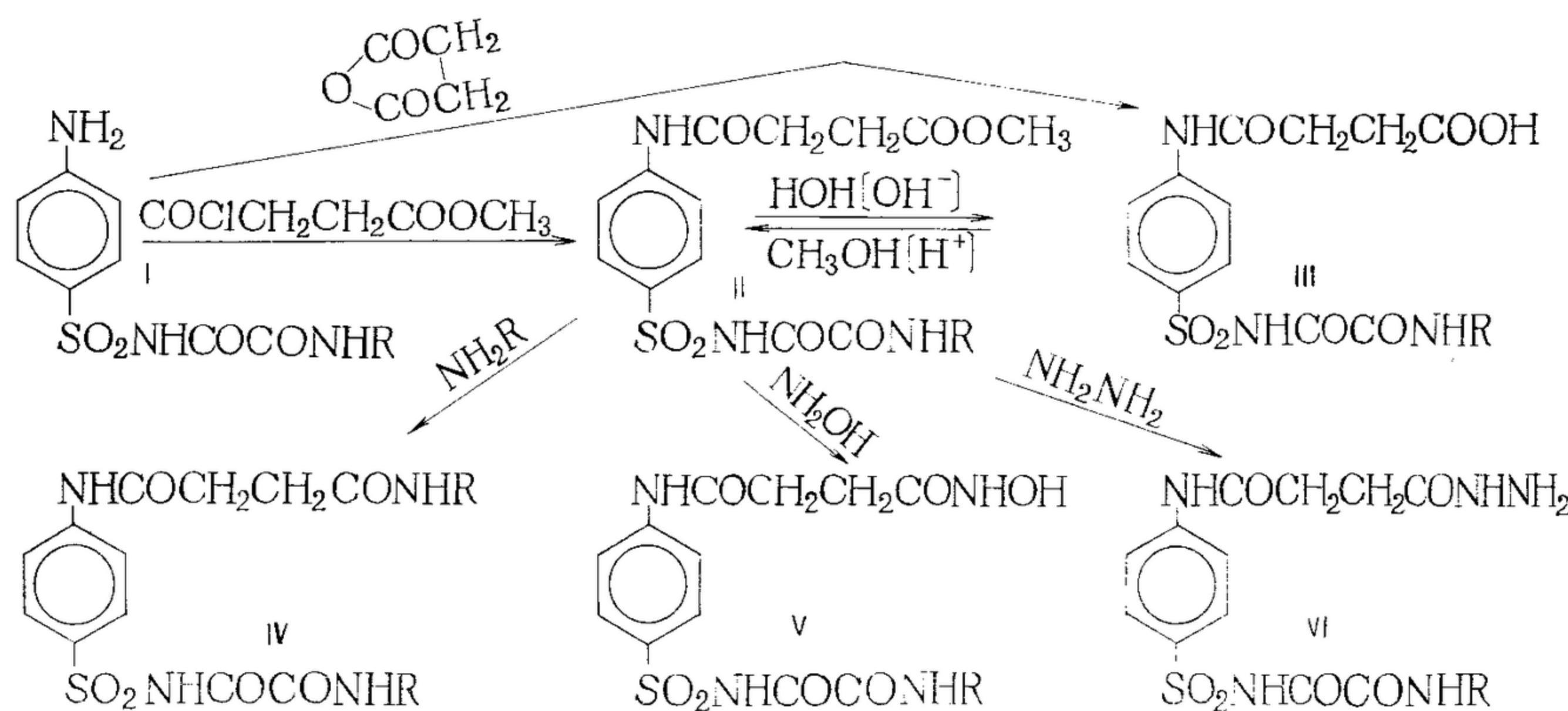
СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ п-(N-R-ОКСАМІДОСУЛЬФОНІЛ)-СУКЦИНАНІЛОВИХ КИСЛОТ

*В. П. ЧЕРНИХ, О. В. ЧУВУРІН, Л. В. ЯКОВЛЕВА, Л. М. ВОРОНІНА,
В. О. ЧУБЕНКО, В. В. ДРОГОВОЗ*

Харків. держ. фармац. ін-т

Раніше проведеними дослідженнями було встановлено, що введення оксамоїльного залишку в молекулу сульфаніlamіду позитивно впливає на діуретичну, протизапальну, гіпоглікемічну активності, а також на зниження токсичності (6). Ці властивості ще більш посилюються в діоксамоїльних похідних стрептоциду (1). Оскільки введення в молекулу амінного компонента залишку янтарної кислоти також приводить до зниження токсичності та виявлення вищезазначеної дії (7), ми поставили собі за мету здійснити синтез та вивчити фармакологічні властивості похідних сульфаніlamіду, що містять у своєму складі одночасно залишки оксамінової та янтарної кислот.

Синтез зазначених сполук здійснено за схемою



При взаємодії п-амінобензолсульфонілоксамідів I (5) з хлорангідридом монометилсукцинатом з виходом до 97% утворюються метилові ефири п-(N-R-оксамідосульфоніл)-сукцинатів кислот II. При обробці останніх 5% водним розчином лугу з наступним підкисленням одержано п-(N-R-оксамідосульфоніл)-сукцинатів кислоти III. Ці ж кислоти III з виходом 90—96% утворюються при нагріванні амідів I з янтарним ангідридом в середовищі ацетону у присутності льодяної оцтової кислоти.

Таблиця 1
Похідні *n*-(*N*-*R*-оксамідосульфоніл)-сукиніанілових кислот *II*–*VI*

Спо- лькуни	<i>R</i>	<i>R'</i>	Вихід, %	Т. topл., °C*	Rf**	Знайдено, %	Емпірична формула		Вираховано, %	УФ спектри, $\lambda_{\text{макс.}} \text{ нм}$ (lg ε)
							Бір	УФ спектри, $\lambda_{\text{макс.}} \text{ нм}$ (lg ε)		
IIa	OCH ₃	CH ₃	97	210—212	0,25	N11,43 S8,81	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₇ S	N11,32 S8,63	273 (4,22)	
IIb	OCH ₃	C ₁₀ H ₂₁	92	154—156	0,34	N8,60 S6,52	C ₂₃ H ₃₅ N ₃ O ₇ S	N8,45 S6,44		
IIb	OCH ₃	C ₁₈ H ₃₇	89	140—142	0,77	N6,98 S5,37	C ₃₁ H ₅₁ N ₃ O ₇ S	N6,89 S5,25		
IIIa	OH	CH ₃	96	202 розкл.	0,29	N11,85 S8,98	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₇ S	N11,76 S8,97	271 (4,07)	
IIIb	OH	C ₁₀ H ₂₁	96	153—155	0,64	N8,90 S6,69	C ₂₂ H ₃₃ N ₃ O ₇ S	N8,69 S6,62		
IIIb	OH	C ₁₈ H ₃₇	92	126—128	0,75	N7,30 S5,51	C ₃₀ H ₄₉ N ₃ O ₇ S	N7,05 S5,38		
IVa	NCH ₇ H ₁₅	CH ₃	87	189—191	0,72	N12,39 S7,15	C ₂₀ H ₃₀ N ₄ O ₆ S	N12,32 S7,05	271 (3,80)	
IVb	NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	89	210—212	0,49	N11,90 S6,79	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₇ S	N11,80 S6,75		
IVb	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	83	215—217	0,45	N11,22 S6,44	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₇ S	N11,10 S6,35	271 (4,21)	
Va	NHOH	II	93	170 розкл.	0,32	N15,72 S8,90	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₇ S	N15,63 S8,94	272 (4,09)	
Vb	NHOH	CH ₃	94	167 розкл.	0,44	N15,12 S8,62	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₇ S	N15,04 S8,60		
Vb	NHOH	CH ₂ CH ₂ OH	83	165 розкл.	0,50	N13,90 S7,89	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₈ S	N13,92 S7,96		
VIa	NHNH ₂	II	97	180—182	0,33	N19,62 S8,99	C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O ₆ S	N19,57 S8,97	275 (4,17)	
VIb	NHNH ₂	CH ₃	97	176—178	0,50	N18,91 S8,74	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₆ S	N18,85 S8,63		
VIb	NHNH ₂	CH ₂ CH ₂ OH	90	198 розкл.	0,60	N17,50 S7,90	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₆ S	N17,44 S7,98		

* Сполуки IIa–b, IIIa–b, IVa–b кристалізують з водного метанолу, Va–b, VIa–b — з води.
** Rf визначали в системі гексан—хлороформ—етанол (1:1:1).

Таблиця 2
Гіпоглікемічна, протизапальна, сечогінна й антигіпоксична активності похідних
n-(N-R-оксамідосульфоніл)-сукуцінанілових кислот II—VI

Сполучки	Зниження рівня пукріу в крові в % відносно вихідних даних через години						Пригнічення запалення, %	Об'єм сечі, видленої шурами за 3 години експерименту відносно контролю, %	Тривалість життя тварин на рівні „смертельної площадки“ LD ₅₀ для мишей, мг/кг
	2	4	6	8	10	24			
IIa	10	18	21	20	16	14	10	210	39
IIб	3	7	10	10	9	9	7	206	49
IIв	0	10	12	10	10	2	7	200	53
IIIa	18	28	28	25	20	6	17	217	49
IIIб	13	17	22	12	8	—	8	203	58
IIIв	10	12	12	12	6	—	9	190	59
IVa	7	12	27	25	20	7	20	230	58
IVб	7	19	24	22	17	6	19	190	56
IVв	16	21	28	27	22	12	19	217	52
Vа	18	23	25	22	20	5	18	225	57
Vб	15	19	27	21	20	9	18	232	55
Vв	20	23	28	25	14	5	19	215	41
VIа	15	24	28	23	20	5	20	200	58
VIб	11	22	28	20	17	6	20	205	41
VIв	12	25	22	20	15	5	19	190	40
Бутамід	21	25	30	24	23	5	—	—	—
Гіпоглазид	—	—	—	—	—	—	—	234	—
Бутадіон	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Дібазол	—	—	—	—	—	—	—	—	60
Контроль	+3	+2	+1	-1	+2	-1	—	—	37

Реакцією етерифікації кислот III в абсолютному метанолі здійснено зустрічний синтез ефірів II. Змішана проба ефірів II, одержаних двома способами, депресії при топленні не дає.

Взаємодія ефірів II з первинними алкіламідами, гідроксиламіном і гідразин-гідратом приводить до утворення діамідів IV, гідроксамових кислот V і гідразидів VI відповідно.

Сполуки II—IV — безбарвні кристалічні речовини, легкорозчинні у водних розчинах лугів і у звичайних органічних розчинниках. Гідроксамові кислоти V і гідразиди VI легко розчиняються у воді при нагріванні.

Чистоту одержаних сполук контролювали визначенням хроматографічної константи R_f (табл. 1).

В ІЧ спектрах усіх сульфамідів II—VI спостерігаються характеристичні частоти валентних коливань OH—, NH—, CO-груп. Саме воно, а також широкі смуги вбирання NH-групи вказують на присутність водневих зв'язків (4).

УФ спектри сульфамідів II—VI (табл. 1) характеризуються наявністю одного або двох високоінтенсивних максимумів вбирання в області 271—275 нм ($\lg \epsilon$ 3,80—4,21).

Наявність CONHOH-групи у сполуках V підтверджується реакціями комплексоутворення з солями Fe^{3+} і Cu^{2+} (3).

Біологічні дослідження проводили на п'яти тестах (2) (табл. 2). Сполуки II—VI виявляють виражену гіпоглікемічну, сечогінну, протизапальну й антигіпоксичну активності при відсутності антибактеріальних властивостей. При пероральному введенні в дозі 15 000 мг/кг синтезовані сполуки не викликають загибелі тварин і тому можуть бути віднесені до практично нетоксичних.

Експериментальна частина

ІЧ спектри знімали на приладі UR-20 в таблетках броміду калію (концентрація речовини 0,5%), УФ спектри — на приладі СФ-4 в етанолі ($C \cdot 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л).

Метиловий ефір п-(метилоксамідосульфоніл)-сукинанілової кислоти, II а. До розчину 2,57 г (0,01 моля) метиламіду п-амінобензолосульфонілоксамінової кислоти в 20 мл безводного ацетону додають при охолодженні 08 мл (0,01 моля) тріетиламіну і 1,33 мл (0,011 моля) хлорангідриду монометилсукиннату. Через 12 годин розводять п'ятиразовою кількістю води. Осад відфільтровують, сушать. Вихід 3,60 г.

Аналогічно одержано сполуки II б, в.

п-(Метилоксамідосульфоніл)-сукинанілова кислота, III а. 2,57 г (0,01 моля) метиламіду п-амінобензолосульфонілоксамінової кислоти розчиняють у суміші 20 мл сухого ацетону і 10 мл льодяної оцтової кислоти і додають 1,0 г (0,01 моля) янтарного ангідриду. Нагрівають до гомогенізації. Залишають на 6 годин при кімнатній температурі. Осад відфільтровують, сушать. Вихід 3,43 г.

Аналогічно одержано сполуки III б, в.

Гептиламід п-(метилоксамідосульфоніл)-сукинанілової кислоти, IV а. До розчину 3,71 г (0,01 моля) метилового ефіру п-(метилоксамідосульфоніл)-сукинанілової кислоти в 5 мл диметилформаміду послідовно додають 0,8 мл (0,01 моля) тріетиламіну і 2,30 г (0,02 моля) гептиламіну. Кип'ятять протягом години із зворотним холодильником, розводять водою втрічі, підкислюють соляною кислотою (1:1) до pH 5. Осад відфільтровують, сушать. Вихід 3,95 г.

Аналогічно одержують сполуки IV б, в.

п-(Оксамідосульфоніл)-бензолсукинанілгідроксамова кислота, V а. До спиртового розчину гідроксиламіну, одержаного з 2,78 г (0,04 моля) гідроксиламіну хлорангідруту і 2,28 г (0,04 моля) гідрокису калію, додають 3,57 г (0,01 моля) метилового ефіру п-(оксамідосульфоніл)-сукинанілової кислоти в спиртовому розчині з 0,8 мл (0,01 моля) тріетиламіну, через добу підкислюють соляною кислотою (1:1) до pH 5, осад відфільтровують, сушать. Вихід 3,33 г.

Аналогічно одержують сполуки V б, в.

Гідразид п-(оксамідосульфоніл)-сукинанілової кислоти, VI а. До 50% спиртового розчину 3,57 г (0,01 моля) метилового ефіру п-(оксамідосульфоніл)-сукинанілової кислоти додають 1,01 г (0,02 моля) гідразингідрату, через 12 годин підкислюють соляною кислотою (1:1) до pH 5, осад відфільтровують, сушать. Вихід 3,47 г.

Аналогічно одержують сполуки VI б, в.

Висновки

1. На основі сульфаниламіду здійснено синтез похідних п-(N-R-оксамідосульфоніл)-сукцинанілових кислот, вивчено їх хімічні та фізико-хімічні властивості і константи.
2. Введення в молекулу стрептоциду залишків оксамінової та янтарної кислот позитивно вплинуло на фармакологічну активність сполук, які виявили виражену гіпоглікемічну, діуретичну, протизапальну, антигіпоксичну активності при низькій токсичності та відсутності антибактеріальних властивостей.

1. Банный И. П., Черных В. П., Петюнин П. А. и др. Синтез и сахароснижающая активность диоксамоильных производных сульфаниламида.—Химико-фармац. журн., 1982, № 1, с. 43; 2. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ.—М.: Медицина, 1974, с. 101; 3. Карпова Л. К., Шемякин Ф. Н. Применение реакции образования гидроксамовых кислот и гидроксаматов металлов в анализе лекарственных и биологически активных веществ.—Фармация, 1973, № 1, с. 76; 4. Накониси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений.—М.: 1973, с. 36—39; 5. Петюнин П. А., Черных В. П. Амиды и гидразиды шавелевой кислоты.—Журн. органич. химии, 1967, т. 3, с. 130; 6. Петюнин П. А., Черных В. П., Банный И. П. Арилсульфонилмочевины и арилсульфонилоксамиды с сахароснижающей активностью.—Химико-фармац. журн., 1972, № 9, с. 9; 7. Черных В. П., Кабачный В. И., Брицицкая А. Н. и др. Синтез, изучение реакционной способности и биологических свойств производных гетерил-, (арил-, диалкиламиноалкил-)амидов и аренсульфогидрозидов дикарбоновых кислот.—Тез. докл. науч. конф. II съезда фармацевтов Узбекистана, 1982, с. 186.

Надійшла в редакцію 09.08.82

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF DERIVATIVES OF p-(N-R-OXAMIDOSULFONYL)-SUCCINANILIC ACIDS

V. P. CHERNYKH, A. V. CHUVURIN, L. V. YAKOVLEVA, L. N. VORONINA,
V. A. CHUBENKO, V. V. DROGOVOZ
Kharkov Pharmaceutical Institute

SUMMARY

On the basis of sulfonylamine the authors have realized the synthesis of p-(N-R-oxamidosulfonyl)-succinilic acids. Their chemical and physico-chemical properties and constants were examined.

Biological investigations were made on five tests and an analysis on the interrelation of the chemical structure with pharmacological activity.

The results of these investigations are of interest for the search of effective drugs among the analogs of these compounds.

