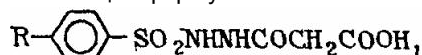


Изобретение относится к синтезу химических соединений, конкретно к аренсульфогидразидам малоновой кислоты общей формулы I

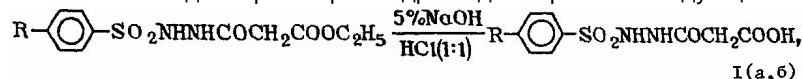


где R - К, CH₃,

которые обладают выраженной диуретической активностью и могут быть использованы в медицине в качестве диуретических препаратов.

Цель изобретения является изыскания новых производных сульфогидразидов, обладающих повышенной диуретической активностью в воде.

Соединения получают при омылении соответствующих этиловых эфиров аренсульфогидразидов малоновой кислоты 5%-ным водным раствором гидроксида натрия и последующей нейтрализации раствора по схеме.



I (a, б)

где I а) R - CH₃,

I б) R - H.

Выход целевых продуктов составляет: 1а 74%, 1б 85%.

Соединения 1а и 1б - бесцветные кристаллические вещества, растворимые в диоксане, ДМФА, при нагревании - в воде, нерастворимые в спирте, эфире.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК-спектров и элементного анализа, а индивидуальность контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Пример. Моно-4-метилбензол-сульфогидразид малоновой кислоты (1а).

К 3,00г (0,01моль) этилового эфира 4-метилбензолеульфогидразида малоновой кислоты прибавляют 16мл 5%-ного водного раствора гидроксида натрия (1:2). Слегка нагревают и оставляют стоять до полного охлаждения. Затем реакционную смесь нейтрализуют раствором (1:1) до pH 7,0. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают холодной водой. Выход 1,66г (74%). Кристаллизуют из воды.

Соединение 1б - монобензолсульфогидразид малоновой кислоты получают по аналогичной методике. Выход 2,22г (85%). Кристаллизуют из воды.

Данные о соединениях 1а и 1б приведены в табл. 1.

Диуретическую активность исследуемых соединений определяют на 24 белых мышах массой 18-20г, которым внутрижелудочно вводят исследуемые вещества в эффективной дозе: 1а - 47мг/кг, 1б-42мг/кг на фоне нагрузки 1мл. Одновременно с этим животные другой группы получают гипотиазид в дозе 50мг/кг при этой же водной нагрузке. Объем мочи, выделенной животными за 5ч, служит показателем мочегонной активности-веществ и стандарта. Полученное количество мочи как за каждый час, так и за весь опыт, пересчитывают на 100г массы животного. Результаты исследования диуретической активности веществ представлены в табл. 2.

Острую токсичность синтезированных соединений и эталонного препарата изучают на белых мышах массой 18-20г. Исследуемое вещество вводят в дозе 100, 300, 500, 1000, 1500, 1750 и 2000мг/кг.

На каждую дозу берут 6 животных. Всего ставят 42 опыта.

Данные по активности представлены, в табл. 2.

Как видно из табл. 2, предлагаемые соединения примерно в два раза превосходят по диуретической активности структурный аналог, при этом они растворимы в воде, что дает возможность использовать их в различных лекарственных формах - от таблеток до инъекционных растворов.

Таблица 1 Аренсульфогидразиды малоновой кислоты 1а и 1б

$R-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NHNHCOCH}_2\text{COOH}$													
Соединение	R	R ₁ ^x	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
					C	N	S	H		C	N	S	H
1а**	CH ₃	0,68	74	172-173	44,03	10,32	11,82	4,47	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	44,11	10,29	11,77	4,44
1б***	H	0,65	85	170-171	41,94	10,76	12,49	3,82	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₅ S	41,86	10,85	12,41	3,90

*-В системе хлороформ-дискеан-(7:3)

** - ИК-спектр, см⁻¹; ν_{CO} 1708, 16,90 12,08; ν_{NH} 3305, 3088; ν_{SO₂}^{ас} 1130, ν_{SO₂}^с 1156, ν_{CH₂} 2835.

***-ИК-спектр, см⁻¹, ν_{CO} 1706, 1684, 1200; ν_{NH} 3292, 3075; ν_{SO₂}^{ас} 1332, ν_{SO₂}^с 1153, ν_{CH₂} 2822.

Таблица 2

Диуретическая активность и острая токсичность аренеульфогидразидов малоновой кислоты 1а и 1б в сравнении с препаратом и структурным аналогом формулы II



Соединение	Диуретическая активность, %	Относительная активность	LD ₅₀ для мышей, мг/кг	Терапевтический индекс TI
------------	-----------------------------	--------------------------	-----------------------------------	---------------------------

1а	515,0±3,9	2,3	1520	47
1б	450,5±3,8	2,0	1680	50
II	270	1,16	>5000	-
Гипотиазид*	234	1	1175	-
Гипотиазид	225,0±3,6	1	1175	-
Контроль	100±1,1	0	-	-