

АЗОПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ И ТИОБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТ И ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Л. П. КУЛЕВ, К. Р. ВОРОНОВА

Среди лекарственных препаратов снотворного и противосудорожного действия давно уже находят применение такие производные барбитуровой кислоты, как веронал, люминал, барбамил, гексенал и другие.

Изучение большого числа производных барбитуровой кислоты позволило установить некоторую зависимость между их строением и характером физиологического действия. Так, например, доказано, что введение двух алкильных радикалов к углероду в положение 5-барбитуровой кислоты сообщает соединению снотворное действие, замена же одного алкильного радикала в том же положении фенильным приводит к появлению противосудорожных свойств. Быстро наступающий, но кратковременный гипнотический эффект наблюдается у барбитуратов с алкильным радикалом при азоте; усиление противосудорожного действия имеет место при замене этого радикала ацильным остатком [1]. Значительно менее изученными являются производные тиобарбитуровой кислоты, особенно в отношении их противосудорожного действия.

Для выяснения зависимости между строением и физиологическими свойствами барбитуратов и тиобарбитуратов значительный интерес могут представлять их азопроизводные, так как с помощью легко осуществимой реакции сочетания можно получить азосоединения различного строения.

В патентной литературе описано сравнительно немного азокрасителей на основе указанных выше кислот, причем никаких сведений о физиологической активности полученных соединений авторы не сообщают [2].

С целью выяснения влияния заместителей на физиологическую активность барбитуратов и тиобарбитуратов нами был изучен большой ряд азопроизводных барбитуровой и тиобарбитуровой кислот. В качестве азосоставляющих использовались как сами кислоты, так и некоторые их производные, полученные конденсацией соответствующих эфиров с мочевиной или тиомочевиной; диазосоставляющими служили ароматические амины, аминокарбоновые и аминосульфокислоты.

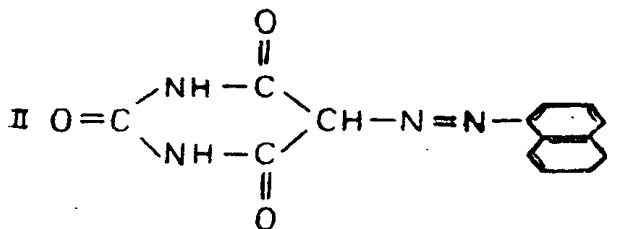
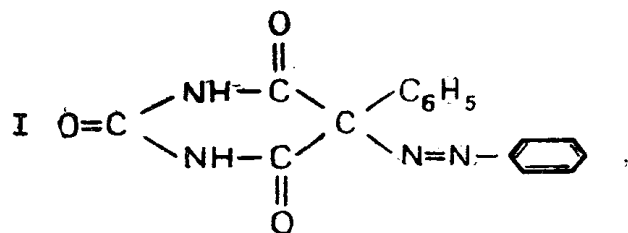
Фармакологические испытания полученных азосоединений проводились под руководством профессора Томского медицинского института Э. М. Думеновой.

Следует отметить, что в ряде случаев наблюдались иные закономерности, чем те, которые имеют место для производных барбитуро-

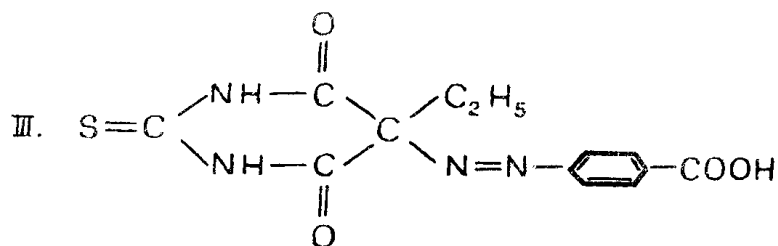
вой и тиобарбитуровой кислот, не содержащих азогруппы. Например, 5-фенилбарбитуровая кислота не обладает противосудорожным действием, в то время как 5-фенилазобарбитуровая кислота проявляет это действие в довольно значительной степени, которое еще более усиливается с введением в молекулу того же азосоединения второго фенильного радикала к C₅.

Своеобразное влияние оказывает карбоксильная и сульфогруппы на физиологические свойства азосоединений. Известно, что введение этих групп в молекулу гипнотика обычно сопровождается увеличением растворимости его в воде и значительным ослаблением или полным исчезновением снотворного действия. В ряду изученных нами азопроизводных наблюдается обратное явление, а именно: с введением карбоксильной группы в пара-положение к азогруппе в бензольное кольцо диазосоставляющей снотворное действие препарата усиливается, зато противосудорожное, наоборот, почти нацело утрачивается. Однако такое влияние карбоксильной группы не распространяется на орто- и метаизомеры, которые обладают теми же свойствами, что и азопроизводные барбитуровой кислоты без карбоксильной группы, т. е. ясно выраженными противосудорожными, но не снотворными. Почти не оказывается положение кислотных групп в нафталиновом кольце азопроизводных барбитуровой кислоты; все они, несмотря на значительную растворимость в воде, обладают снотворным действием. Вообще же замена карбоксильной группы сульфогруппой во всех случаях сопровождается понижением физиологической активности азопроизводных.

Существенная разница в свойствах азопроизводных наблюдается и в других случаях. Так, если алкилирование метиленового радикала барбитуровой кислоты, как правило, приводит к усилению гипнотического эффекта, у азопроизводных оно почти всегда отрицательно влияет на этот эффект. Ослаблению снотворных свойств способствует также замена карбоксильной группы гидроксилом и этерификация этой группы независимо от ее положения в бензольном кольце диазосоставляющей. Характер азосоставляющей мало отражается на физиологической активности препаратов, однако противосудорожные свойства все же сильнее выражены у азопроизводных барбитуровой кислоты, в то время как снотворные — у азопроизводных тиобарбитуровой. Наиболее активными по противосудорожному действию из всех испытанных соединений оказались



а по спотворному

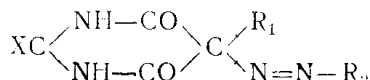


Несмотря на сравнительно высокую физиологическую активность указанных соединений, применение их в качестве лекарственных препаратов нельзя считать целесообразным из-за возможного для них (особенно II) канцерогенного действия.

Все азопроизводные получались известными методами путем сочетания диазотированных аминосоединений с барбитуровой и тиобарбитуровой кислотами. Аморфные порошки или мелкие кристаллы от желтого до темно-коричневого цвета. Очень мало растворимы в воде, значительно лучше в ацетоне, спирте и других обычных органических растворителях. Азосоединения с сульфогруппой или карбоксиллом (в диазосоставляющей) дают щелочные соли, легко растворимые в воде.

Свойства полученных азопроизводных приведены в таблице.

Азопроизводные барбитуровой и тиобарбитуровой кислот



N	X	R ₁	R ₂	Температура плавления	Анализ на N		Цвет	Характер физиологического действия
					най-дено	вычислено		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	O	H	-C ₆ H ₅	329—330	23,91	24,15	желтый	противосудорожное
2	S	H	-C ₆ H ₅	318—319	22,15	22,51	желтый	противосудорожное
3	O	H	-C ₁₀ H ₇	392—393	19,76	19,84	коричневый	сильное противосудорожное
4	S	H	-C ₁₀ H ₇	270—271	18,52	18,79	красный	—
5	O	H		405—406	19,81	20,20	желтый	спотворное, очень слабое противосудорожное
6	S	H		366—368	18,87	19,15	желтый	глубокое кратковременное спотворное
7	O	H		342—343	19,88	20,20	желтый	противосудорожное

Т а б л и ц а (продолжение)

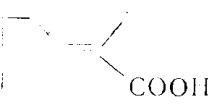
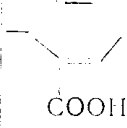
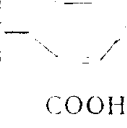
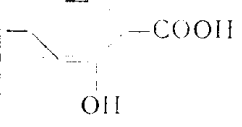
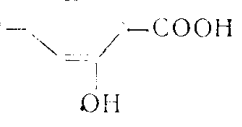
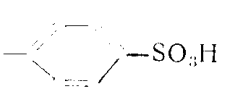
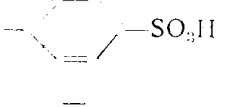
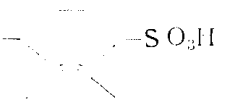
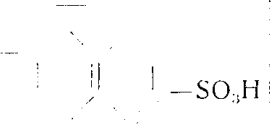
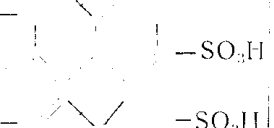
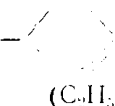
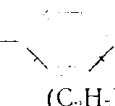
1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	S	H		346—347	18,94	19,15	красный	слабое спотворное, противосудорожное
9	O	H		348—350	19,82	20,20	желтый	—
10	S	H		298—300	18,86	19,15	оранжевый	очень слабое противосудорожное
11	O	H		418—420	19,02	19,15	красный	кратковременное спотворное, слабое противосудорожное
12	S	H		359—360	17,98	18,17	бордовый	кратковременное спотворное, слабое противосудорожное
13	O	H		418—419	17,79	17,90	желтый	слабое спотворное
14	S	H		407—408	16,83	17,04	желтый	—
15	O	H		380 разл.	15,12	15,40	коричневый	не активное
16	S	H		200 разл.	14,69	14,81	красный	—
17	O	H		425—426	15,18	15,40	желтый	слабое спотворное
18	S	H		425 разл.	14,65	14,81	красный	—
19	O	H		405 разл.	15,23	15,40	коричневый	—

Таблица (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
20	S	H		398 разл.	14,68	14,81	коричневый	—
21	O	H		408—410	14,53	12,68	желтый	очень слабое снотворное
22	S	H		412 разл.	11,89	12,26	красный	—
23	O	H		разл. 400	12,53	12,68	желтый	—
24	S	H		разл. 418	12,13	12,26	оранжевый	—
25	O	C ₂ H ₅		110—111	21,19	21,50	оранжевый	—
26	S	C ₂ H ₅		130—131	20,29	20,58	оранжевый	—
27	O	C ₂ H ₅		190—191	18,28	18,42	красный	не активно
28	S	C ₂ H ₅		188—189	17,23	17,50	красный	снотворное
29	O	C ₃ H ₇		325—327	19,97	20,20	желтый	противосудор.
30	S	C ₃ H ₇		310—311	19,17	19,30	желтый	—
31	O	C ₃ H ₇		398—400	17,48	17,62	желтый	кратковременное снотворное
32	S	C ₃ H ₇		388—390	16,52	16,75	желтый	—
33	O	C ₆ H ₅		198—199	15,72	15,90	бордовый	слабое снотворное, противосудорожное
34	S	C ₆ H ₅		208—209	15,11	15,23	бордовый	—
35	O	C ₆ H ₅		120—121	18,02	18,15	бордовый	сильное противосудорожное
36	O	H		372—373	18,70	18,42	оранжевый	противосудорожное

Таблица (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
37	S	H	 $\text{--COOC}_2\text{H}_5$	378—380	16,98	17,15	коричневый	—
38	O	H	 --COOCH_2 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{--N--CH}_2$	358—360	18,50	18,68	коричневый	противосудорожное
39	S	H	 --COOCH_2 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{--N--CH}_2$	322—323	17,62	17,90	—	—

Выводы

Получен ряд азопроизводных барбитуровой и тиобарбитуровой кислот. Изучена зависимость между строением и фармакологическими свойствами этих производных. Найдено, что азопроизводные существенно отличаются по характеру физиологического действия от аналогичных им по строению барбитуратов и тиобарбитуратов, не содержащих азогруппы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Henze H., Spurlock J. j. Am. Chem. Soc., 63, 3310, 1948.
2. U. S., 2140536, C. A. 1939, 33, 2725; AP 2140537, C. A. 33, U. S., 2140538, C. A. 1939, 33, 2725; U. S., 2121811, 1938, 32, 3163; Fr. 834538, C. A., 1939, 33, 4046; U. S., 2476259, C. A., 1949, 43, 9464.