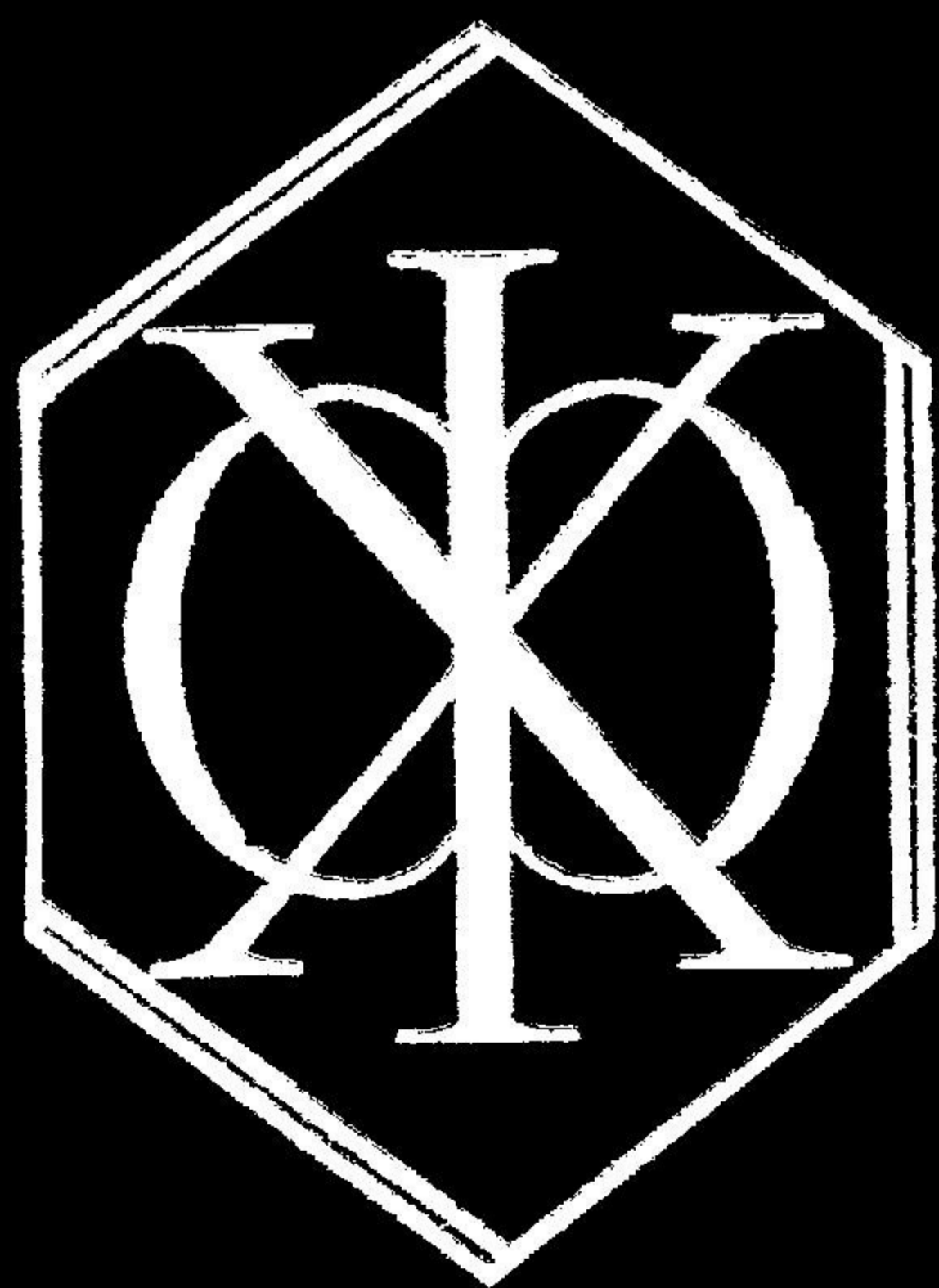


ХИМИКО  
фармацевтический  
журнал



П. А. Петюнин, В. П. Черных, В. П. Штучная, В. Н. Дылева, В. И. Гридасов, Л. П. Альбит

## АМИДЫ И ГИДРАЗИДЫ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ. XXI. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N, N'-ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСАМИДОВ

Харьковский фармацевтический институт

Поступила 26/VII 1971 г.

В предыдущих работах [1—4] было изучено влияние природы алифатических заместителей в аренсульфонилоксамидах на сахароснижающую активность. Для изучения влияния на биологическую активность природы ароматических остатков, отдаления оксамидной группы от ароматического кольца и введения второй аренсульфонильной группы мы осуществили синтез следующих соединений (табл. 1):  $ArSO_2NHCOCONHR$  (I);

Таблица 1

N, N'-замещенные оксамиды

Соединение	R или Ar'	Выход (в %)		Температура плавления (в градусах)	Эквивалент		Найдено (в %)	Брутто-формула	Вычислено N (в %)
		А	Б		най-дено	вычислено N			
Ia	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—	87,8	185—6	333,7	334,4	8,43	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	8,38
Iб	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—	80,7	175—6	318,7	320,4	8,93	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	8,74
Iв	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—	78,3	167—8	319,3	320,4	8,86	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	8,74
Iг	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—	89,6	137—8	333,1	334,4	8,51	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	8,38
Iд	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	—	81,4	165—6	335,7	334,4	8,44	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	8,38
Iе	CH <sub>2</sub> OHCH <sub>2</sub>	—	69,9	169—70	320,8	322,3	8,73	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	8,69
Iж	цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	—	73,5	183—4	359,7	360,4	8,00	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	7,77
Iз	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	59,8	—	287—8	387,3	388,8	7,38	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	7,20
Iи	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—	93,2	210—1	354,0	354,2	11,93	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	11,86
Iк	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—	79,1	158—9	353,8	354,2	11,97	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	11,86
Iл	CH <sub>2</sub> OHCH <sub>2</sub>	—	81,5	192—3	354,1	356,2	12,00	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	11,80
Iм	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—	95,0	208—9	367,3	368,2	11,65	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	11,41
Iн	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	—	95,1	231—2	368,4	368,2	11,53	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	11,41
Iо	цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	—	86,3	259—60	393,9	394,3	10,85	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	10,66
Iа	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—	90,0	298 (разл.)	—	—	14,23	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	14,03
Iб	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—	87,0	280—1	—	—	14,17	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	14,03
Iв	CH <sub>2</sub> OHCH <sub>2</sub>	—	63,2	238—9	—	—	14,07	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	13,94
Iг	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—	88,3	232—3	—	—	13,60	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	13,41
Iд	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	—	71,8	249—50	—	—	13,57	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	13,41
Iе	цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	—	95,4	300 (разл.)	—	—	12,42	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	12,38
IIa	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81,0	67,3	267—8 [7]	199,0	198,2	7,21	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	7,07
IIб	4-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86,3	75,0	242—3	198,3	198,7	10,63	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	10,57
IIв	4-NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73,8	81,0	250 (разл.)	206,8	206,2	13,73	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	13,59
IIг	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	76,3	71,8	252—3 [7]	185,7	184,2	7,83	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	7,60
IIд	4-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61,1	58,3	247—8	198,7	199,2	13,98	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	14,06

Примечание. Для Ia Ar=α-нафтил, Iб—з Ar=β-нафтил, Iи—о Ar=4-NH<sub>2</sub>.3,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, IIa, б Ar=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, IIв, д Ar=4-N<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, IIг Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Соединения Ia, в, г, д, и, к, IIa, г кристаллизовали из водного этанола, уксусной кислоты, IIм, н—из водного метанола, Io, IIб, IIд—из водного диметилформаида, IIа—из смеси диметилформаида, диоксана и воды, IIв—из диметилформаида.

n-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCONHR (II); ArSO<sub>2</sub>NHCOCONHSO<sub>2</sub>Ar' (III). α- и β-Нафталинсульфонил-, 3,5-дихлор-4-аминобензолсульфонилоксамиды (Ia — 3 и Iи — о соответственно) и 4-сульфамоилбензилоксамиды (II) получали способами [5, 6]. N, N'-бис-(аренсульфонил)-оксамиды (III), как симметричные (Ar = Ar'), так и несимметричные, получали по методу [7], а также в результате взаимодействия натриевых солей сульфамидов с эфирами аренсульфонилоксаминовых кислот.

Строение и свойства вновь полученных эфиров оксаминовых кислот представлены в табл. 2. Аренсульфонилоксамиды представляют собой кристаллические вещества. Они легко растворимы в водных щелочах; те из них, которые содержат аминогруппу, растворяются в минеральных кислотах. Соединения I и II титруются метилатом натрия как одноосновные, а III — как двуосновные кислоты.

Этиловые эфиры N-замещенных оксаминовых кислот  
 $RNHCOCOOC_2H_5$ 

R	Выход (в %)	Температура плавления (в градусах)	Найдено N (в %)	Брутто-формула	Вычислено N (в %)
$\alpha$ -C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> SO <sub>2</sub>	79,5	188—9	4,65	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> S	4,55
$\beta$ -C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> SO <sub>2</sub>	86,3	174—5	4,86	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> S	4,55
4-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	68,1	224—5	9,90	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	9,78
4-NH <sub>2</sub> -3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	67,6	150—1	8,38	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	8,21

Примечание. Первые два соединения кристаллизовали из этанола, последние два — из водного этанола.

Биологические испытания<sup>1</sup> показали наличие слабой антимикробной активности у соединений Iи—о и IIIд. Гипогликемическая активность (снижение уровня сахара в крови за 11 часов) соединений Iи, о, IIб, в, г, д, е по отношению к бутамиду (активность которого принята за 1) составляла 0,95, 1,00, 0,83, 0,43, 0,50, 1,17 и 0,48 соответственно. Наибольшее сахароснижающее действие было обнаружено у I и II при R=*n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *изо*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> и *цикло*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>. Гипогликемическая активность сохранялась при введении группы CH<sub>2</sub> между бензольным кольцом и оксамидной группой (II), а также при введении 2 атомов хлора в бензольное кольцо сульфида (Iи—о). Однако активность исчезает при замене бензольного кольца нафталиновым или при введении второй аренсульфонильной группы (III).

#### Экспериментальная часть

**N-*n*-пропил-N'-4-сульфамойлбензолметилоксамид (IIа).** Смесь 5,72 г 4-этоксалиламинометилбензолсульфида и 1,18 г *n*-пропиламина в 10 мл диметилформамида выдерживают при комнатной температуре 12 часов, разбавляют водой и подкисляют соляной кислотой. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 5,3 г.

Аналогично получают соединения Ia—ж, Iи—о, IIб—е.

**N-4-толуолсульфонил-N'-4-аминобензолсульфилоксамид (IIIб).** Способ А. К метилату натрия, полученному из 1,15 г натрия и 50 мл безводного метанола, прибавляют 4,3 г стрептоцида, 4,29 г *n*-толуолсульфида и 3,65 г диэтилоксалата. Нагревают на водяной бане 1 час. Метанол отгоняют, прибавляют 5-кратное количество воды и отфильтровывают не вошедшие в реакцию аренсульфида. Фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH 5,0. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход 8,56 г.

Способ Б. К метилату натрия, полученному из 1,15 г натрия и 50 мл безводного метанола, прибавляют 4,3 г стрептоцида и 6,8 г этилового эфира *n*-толуолсульфилоксамидной кислоты. Нагревают 1 час и далее поступают, как в предыдущем опыте. Выход 7,44 г. Смешанная проба с веществом, полученным в предыдущем опыте, депрессии температуры плавления не дала.

Аналогично получают соединения IIIа, в—д.

ЛИТЕРАТУРА. 1. Черних В. П., Петюнин П. О. Фармацевтич. ж., 1968, № 4, с. 28. — 2. Черних В. П., Авдонин О. Д. Там же, № 6, с. 19. — 3. Петюнин П. А., Черных В. П. Ж. органич. химии, 1967, т. 3, с. 863. — 4. Петюнин П. А., Черных В. П., Валяшко Н. Н. В кн.: Биологически активные соединения. М., 1965, с. 158. — 5. Петюнин П. А., Черных В. П. Ж. органич. химии, 1967, т. 3, с. 130. — 6. Они же. Там же, 1966, т. 2, с. 285. — 7. Бурмистров С. И. Укр. хим. ж., 1958, т. 24, с. 627.

<sup>1</sup> Антимикробную активность оксамидов изучали член-корр. АМН СССР проф. Г. Н. Першин, сахароснижающее действие — З. С. Спесивцева, за что авторы выражают им глубокую признательность.