

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

4

1968

---

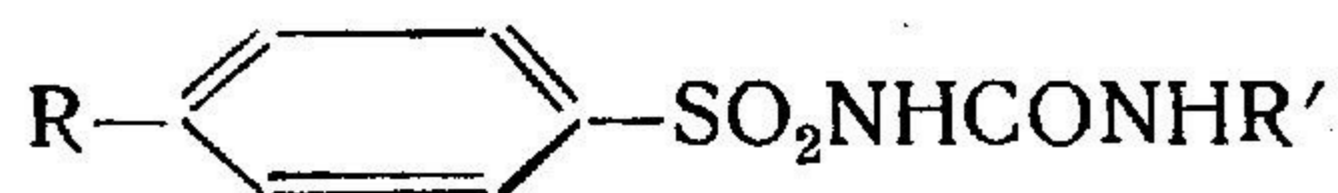
ВИДАВНИЦТВО  
„ЗДОРОВ'Я“

**СИНТЕЗ І ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ  
ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ АРИЛСУЛЬФАНІЛОКСАМІНОВИХ  
ТА 4-СУЛЬФАМІЛОКСАНІЛОВОЇ КИСЛОТ З АЛКІЛЬНИМИ  
Й ГІДРОАРОМАТИЧНИМИ ЗАМІСНИКАМИ**

В. П. ЧЕРНИХ, П. О. ПЕТЮНІН

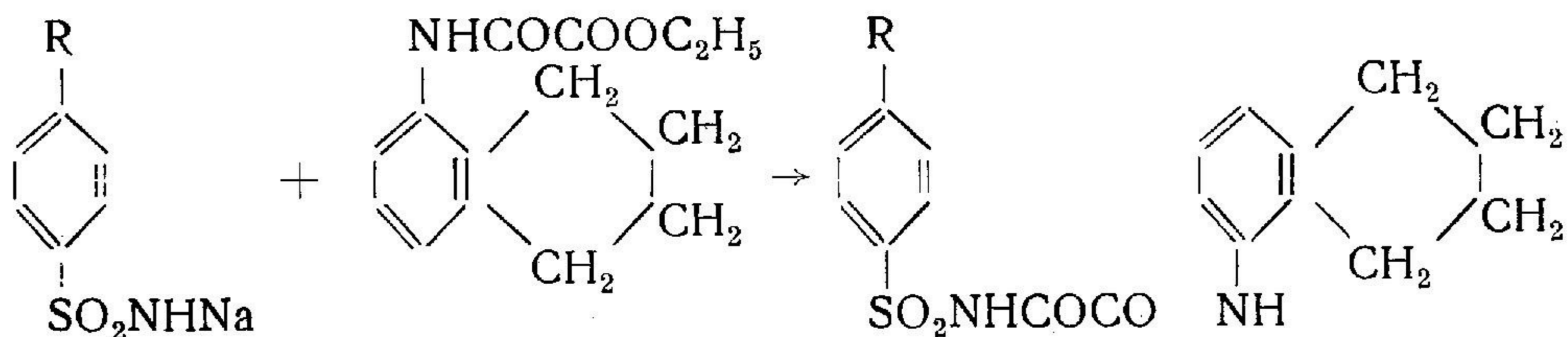
*Кафедра органічної хімії Харківського фармацевтичного інституту*

Відомо, що на гіпоглікемічну активність арилсульфонілсечовини спільної формули:



значно впливає природа замісників як у бензольному ядрі сульфамідної частини молекули (R), так і при амідному азоті (R') залишку молекули сечовини (7, 8). Активність зростає при R', рівному алкілу або циклоалкілу (1).

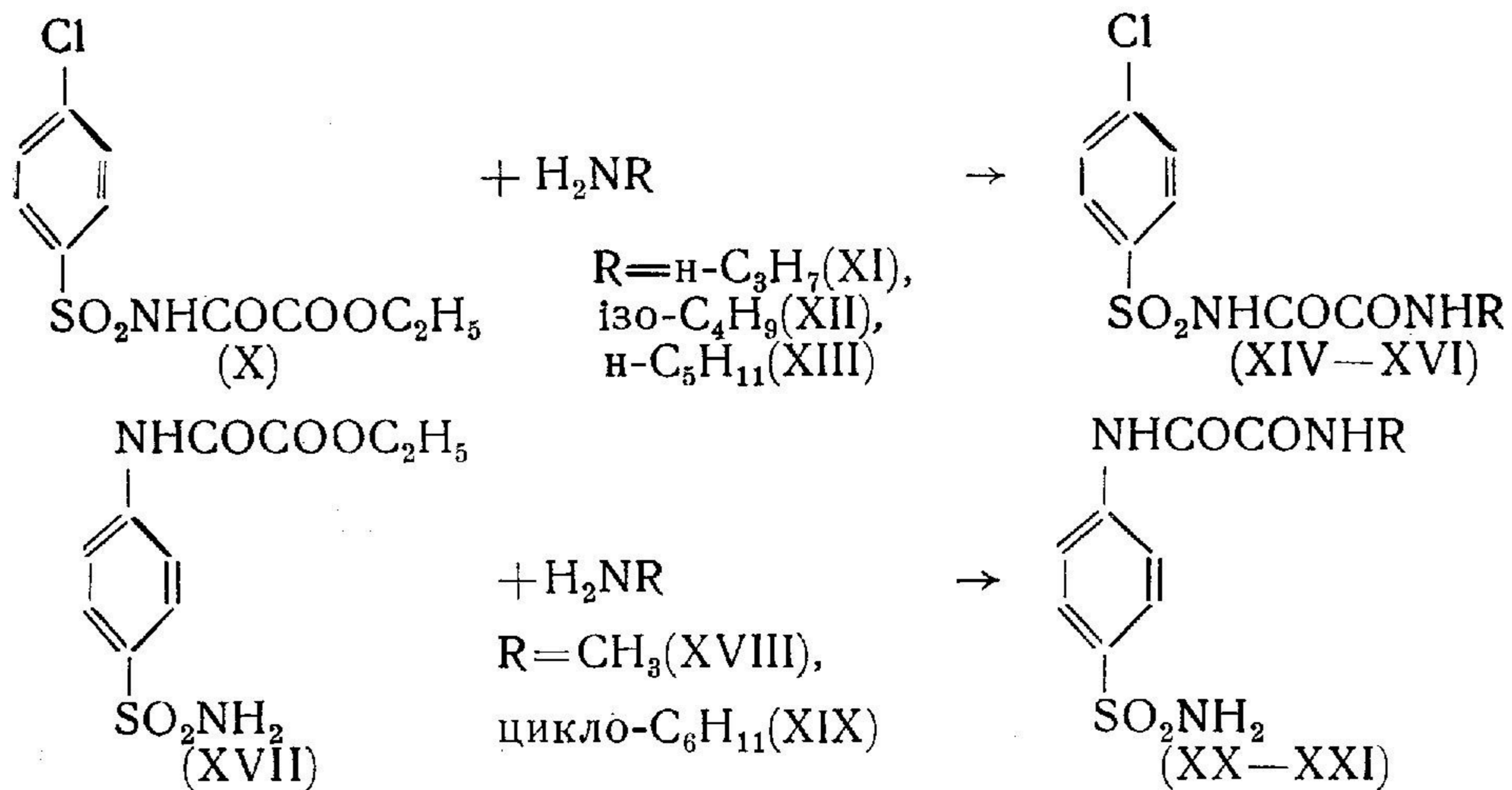
Продовжуючи наші дослідження (2, 3) щодо вишукування сполук з гіпоглікемічною дією і з'ясування взаємозв'язку між хімічною будовою та антидіабетичною активністю, ми здійснили синтез заміщених амідів арилсульфонілоксамінових (VI—IX, XIV—XVI) і 4-сульфамілоксанілової кислот (XX, XXI) з алкільними та циклоалкільними замісниками:



R = NH<sub>2</sub>(I), CH<sub>3</sub>(II),  
H(III), Cl(IV)

(V)

(VI—IX)



Вихідні для цих синтезів речовини одержували так: етиловий ефір 5, 6, 7, 8-тетрагідро- $\alpha$ -нафтил-оксамінової кислоти (V) — при взаємодії 5, 6, 7, 8-тетрагідро- $\alpha$ -нафтил-аміну з хлорангідридом моноетилоксалату; етилові ефіри *n*-хлорбензолсульфонілоксамінової (X) і 4-сульфамілоксанілової (XVII) кислот — за наведеними в літературі методами (2, 3).

5, 6, 7, 8-Тетрагідро- $\alpha$ -нафтиламіди арилсульфонілоксамінових кислот (VI—IX) з виходом до 65% утворювалися під час конденсації ефіру (V) с сульфамідами (I—IV) у присутності метилату натрію. Алкіламіди *n*-хлорбензолсульфонілоксамінової кислоти (XIV—XVI) дуже легко одержували з виходом до 95% при взаємодії ефіру (X) з жирними амінами (XI—XIII) у спиртовому середовищі. Будова, властивості й дані аналізів сполук (VI—IX, XIV—XVI) наведені в таблиці. Ці

N-Заміщені амідн арилсульфонілоксамінових кислот

№ сполуки	R	R'	Вихід у %	Температура топлення в градусах	Емпірична формула	Елементарний аналіз (в %)	
						знайдено N	вираховано N
VI	NH <sub>2</sub>		64,5	247 (розкл.)	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	11,15	11,26
VII	CH <sub>3</sub>		51,0	219 — 220	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	7,68	7,53
VIII	H		63,0	238 (розкл.)	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	7,99	7,82
IX	Cl		61,2	216 — 217	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	7,17	7,13
XIV	Cl	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	85,0	166 — 167	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	9,25	9,19
XV	Cl	ізо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	95,0	151 — 152	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	8,79	8,76
XVI	Cl	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	95,0	105 — 106	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	8,57	8,42

Примітка. Розчинник для кристалізації: для речовин VII—VIII — водний діоксан; для решти — водний етанол.

сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини, розчинні у більшості звичайних органічних розчинників. Вони мають кислі властивості і легко розчиняються у водних розчинах лугів. Сполука VI розчиняється в розведеній хлористоводневій кислоті і дає характерні реакції на ароматичну аміногрупу.

Заміщені амідн 4-сульфамілоксанілової кислоти (XX—XXI) одержували з виходами до 95% при дії амінів (XVIII, XIX) на ефір (XVII) у розчині диметилформаміду. Це безбарвні кристалічні речовини, розчинні у водних розчинах лугів.

Фармакологічні випробування \* показали, що гіпоглікемічну активність мають сполуки XIV, XX, XXI; найбільш висока вона у N-н-пропіламіду *n*-хлорбензолсульфонілоксамінової кислоти (XIV) — карбонільного гомолога хлорпропаміду. Проте і він показав меншу активність, ніж бутамід.

Сполуки типу XX—XXI практично нетоксичні: у дозі 10 г/кг вони не викликають загибелі тварин.

На підставі цих і раніше проведених досліджень (2, 3) можна зробити висновок, що із введенням оксаміноїльного радикала паралельно із зниженням гіпоглікемічної активності значно знижується токсичність. Зниження токсичності також спостерігається під час синтезу анальгетиків (4—6). Можна висловити припущення, що спостережуване зниження токсичності при введенні оксаміноїльного радикала є загальною закономірністю.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Етиловий ефір 5, 6, 7, 8-тетрагідро- $\alpha$ -нафтилоксамінової кислоти (V). До 9,7 г 5, 6, 7, 8-тетрагідро- $\alpha$ -нафтиламіну, одержаного за описаним в літературі методом (10), з т. кип. 132—135°/3 мм (11) додавали 6,7 г тріетиламіну і 10 г хлорангідриду моноетилоксалату, витримували годину при кімнатній температурі і розводили 150 мл води. Ефір відганяли, осад, що виділився, відфільтровували й сушили на повітрі. Він являв собою голки (з петролейного ефіру) з т. топл. 83—84° (9). Вихід 15 г (92%).

5, 6, 7, 8-Тетрагідро- $\alpha$ -нафтиламід *n*-амінобензолсульфонілоксамінової кислоти (VI). У розчині метилату натрію, одержаного з 0,115 г натрію і 12 мл безводного метанолу, послідовно розчиняли 0,86 г речовини I та 1,48 г речовини V. Одержаний розчин нагрівали на водяному огрівнику протягом 3 годин. Метанол відганяли, розводили водою і фільтрували. Фільтрат підкислювали хлористоводневою кислотою (1 : 1) до кислої реакції на лакмус. Осад, що виділився, відфільтровували, промивали водою і сушили на повітрі. Вихід 1,2 г (64,5%).

N-н-Пропіламід *n*-хлорбензолсульфонілоксамінової кислоти (XIV). До розчину 9,7 г речовини X в 50 мл етанолу додавали 3,9 г речовини XI. Одержану суміш витримували при кімнатній температурі до зникнення лужного середовища, після чого розводили 200 мл води, підкислювали хлористоводневою кислотою (1 : 1) до кислої реакції і далі робили так само, як у попередньому експерименті. Вихід 8,5 г (85%).

Циклогексиламід 4-сульфамілоксанілової кислоти (XXI). До розчину 2,72 г речовини XVII в 10 мл диметилформаміду додавали 0,99 г речовини XIX і витримували до зникнення лужної реакції. Розчин розводили п'ятиразовою кількістю води, підкислювали хлористоводневою кислотою. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою і сушили на повітрі. Він являв собою голки (з льодяної оцтової кислоти) з т. топл. 306° (розкл.). Вихід 3,1 г (95,5%).

Знайдено (в %): N 13,15. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S.  
Вираховано (в %): N 12,92.

Метиламід 4-сульфамілоксанілової кислоти (XX) одержували аналогічно. Осад являв собою друзи (з льодяної оцтової кислоти) з т. топл. 306° (розкл.). Вихід 95,3%.

Знайдено (в %): N 16,52. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S.  
Вираховано (в %): N 16,34.

\* Випробування провадила в Харківському інституті ендокринології та хімії гормонів О. О. Плавська; токсичність препаратів вивчала на кафедрі біохімії Харківського фармацевтичного інституту доц. В. Ф. Десенко, за що автори висловлюють їм щире подяку.

## ВИСНОВКИ

Синтезовано й випробовано на гіпоглікемічну активність ряд не описаних в літературі заміщених амідів арилсульфонілоксаминових і 4-сульфамілоксанилової кислот з алкільними та гідроароматичними замісниками; при цьому висловлено деякі міркування щодо зв'язку між хімічною будовою і гіпоглікемічною активністю.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Махненко Н. И., Сысоева Т. Ф., Труды Украинского института экспериментальной эндокринологии, Харьков, 1961, 18, 332.—2. Петюнин П. А., Черных В. П., Журнал органической химии, 1966, 2, 285.—3. Петюнин П. А., Черных В. П., В а л я ш к о Н. Н., Сб. ЖОХ «Биол. акт. соед.», 1965, 158.—4. Петюнина Т. П., Фармакология и токсикология, 1966, 29, 1, 22.—5. Половников В. С., Труды Ижевского отделения Всесоюзного физиол. об-ва им. И. П. Павлова, изд. «Удмуртская правда», Ижевск, 1960, 1, 244.—6. Половников В. С., Пухидская А. М., Пухидский А. К., Труды Ижевского мединститута, изд. «Удмуртия», Ижевск, 1964, 21, 51.—7. Попова Р. Я., Медицинская промышленность СССР, 1960, 6, 12.—8. Попова Р. Я., там же, 1958, 11, 19.—9. Сергиевская С. И., Журнал общей химии, 1940, 10, 1, 61.—10. Синт. орг. преп., ГХТИ, 1932, 2, 203.
11. Misra V. S., Husain Md. I., J. Indian. Chem. Soc., 1959, 36, 11, 803.

Надійшла 19.V 1966 р.

### СИНТЕЗ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ АРИЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИНОВЫХ И 4-СУЛЬФАМИЛОКСАНИЛОВОЙ КИСЛОТ С АЛКИЛЬНЫМИ И ГИДРОАРОМАТИЧЕСКИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

*В. П. ЧЕРНЫХ, П. А. ПЕТЮНИН*  
*Харьковский фармацевтический институт*

#### РЕЗЮМЕ

Для выяснения взаимосвязи между химическим строением и гипогликемической активностью синтезирован ряд не описанных в литературе замещенных амидов арилсульфонілоксаминових и 4-сульфамілоксанилової кислот с алкільними и гидроароматическими заместителями.

### SYNTHESIS AND HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF SUBSTITUTED AMIDES OF ARYLSULPHONILOXAMINIC AND 4-SULPHAMYLOXANILIC ACIDS WITH ALKYL AND HYDROAROMATIC SUBSTITUENTS

*V. P. CHERNYKH and P. A. PETIUNIN*  
*Kharkov Pharmaceutical Institute*

#### SUMMARY

For a study of the relationship between the chemical structure and hypoglycemic activity the authors synthesized several not yet described in the literature substituted amides of arylsulphoniloxaminic and 4-sulphamyloxanilic acid with alkyl and hydroaromatic substituents.