

# **ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

**6**

**(Окремий відбиток)**

**ВИДАВНИЦТВО  
«ЗДОРОВ'Я»**

**1978**

## *ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ*

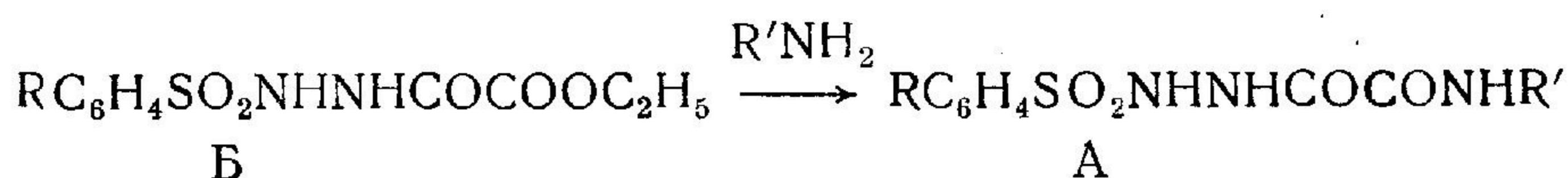
УДК 615.272.3;547.551.42

# АМІДИ ТА ГІДРАЗИДИ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ. СИНТЕЗ ТА ГІПОГЛІКЕМІЗУЮЧА АКТИВНІСТЬ АЛКІЛАМІДІВ АРЕНСУЛЬФОГІДРАЗИДІВ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ

*В. П. ЧЕРНИХ, В. І. МАКУРІНА, І. М. ТИМАШЕВА, Л. М. ВОРОНІНА,  
З. С. СПЕСИВЦЕВА, Л. Д. ХАЛЄЄВА, П. О. ПЕТЮНІН  
Харківський фармацевтичний інститут*

У розвиток досліджень у галузі взаємозв'язку біологічних властивостей та хімічної будови препаратів (1—3,6) синтезовано ряд алкіламідів аренсульфогідразидів щалевої кислоти (A) та вивчено їх гіпоглікемізуючу активність.

Синтез сульфогідразидів (A) проводили згідно із схемою.



Алкіламіди аренсульфогідразидів щавлевої кислоти (А, R'=Alk) утворюються при дії первинних жирних амінів на етилові ефіри аренсульфогідразидів щавлевої кислоти (Б).

Аренсульфогідразиди (A, табл. 1) — кристалічні речовини, розчинні у водних лугах, рРа їх в 60% водному діоксані 6,18—7,76.

Гіпоглікемізуюча активність аренсульфогідразидів (А, табл. 2) вивчали за методом Хагедорна-Йенсена і толуїдиновим методом та порівнювали з бутамідом, активність якого взято за одиницю.

Як видно з даних, наведених в табл. 2, гіпоглікемізуюча активність досліджуваних сполук (A) залежить від природи замісників в аренсульфогідразидній та амідній частинах молекули. Найвищу активність виявлено у сполук, які не мають замісників у сульфогідразидному залишку (I—IV). Активність збільшується при введенні в пара- положення брому (XVII). Введення в пара- положення таких замісників, як  $\text{CH}_3$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$  (VI—IX, XII, XV, XVI), приводить до зменшення гіпоглікемізуючого ефекту. З N-алкілів на активність найбільш благотворно діють замісники  $\text{CH}_2\text{OHCH}_2$ , н- $\text{C}_3\text{H}_7$ , i- $\text{C}_4\text{H}_9$ , i- $\text{C}_5\text{H}_{11}$ , цикло- $\text{C}_6\text{O}_{11}$ .

Ряд сполук (I, II, IV, XIV, XVII—XIX) показав в 1,25—2,53 раза більшу активність, ніж бутамід, і заслуговують більш глибокого вивчення.

При дослідженні гострої токсичності було встановлено, що арен-сульфогідразиди (A) при пероральному введенні в дозі 6 г/кг не викликають загибелі тварин, що свідчить про низьку токсичність досліджуваних сполук.

## Експериментальна частина

**S-Оксітиламід бензолсульфогідразиду щавлевої кислоти (А, І).** До розчину 2,72 г ефіру (Б, R=H) в 20 мл етанолу додають 1,22 г β-оксітиламіду і залишають стояти при кімнатній температурі на протязі 12 годин. Потім етанол відганяють, підкислюють розчином соляної кислоти (1 : 1) до кислої реакції, осад відфільтровують, промивають водою та сушать. Вихід 2,26 г. Аналогічно було одержано сполуки II—XIX.

Таблиця 1  
Алкіламіди аренсульфогідразидів шавлевої кислоти  $\text{RC}_6\text{SO}_2\text{NHNNHCOCOONH}_2'$

№ сполук	R	R'	Вихід в %	Т. топл., °C (роздавачі—етанол)	Еквівалент*		Знайдено, %		Емпірична формула		N	S	Вирахувано, %	
					знайдено, %	вирахувано, %	N	S	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	14,63	11,16			
I	H	CH <sub>2</sub> ONCH <sub>2</sub>	87	168—169 (вода)	283,7	287,3	14,84	11,32	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	14,73	11,24			
II		{ n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	68	141—142	281,4	285,3	14,82	11,50	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	14,04	10,71			
III		цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	71	142—143	297,1	299,3	14,15	10,83	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	12,91	9,85			
IV		CH <sub>2</sub> OHCH <sub>2</sub>	83	204—205	324,9	325,4	12,99	9,99	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	13,95	10,64			
V		214—215 (вода)	96	214—215	300,2	301,3	14,07	10,73	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	13,41	10,23			
VI		n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	61	161—162	298,4	299,4	14,11	10,89	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	14,04	10,71			
VII		i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	80	166—167	297,3	299,4	14,09	10,79	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	14,04	10,71			
VIII		CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	98	158—159	296,2	297,3	14,21	10,97	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	14,13	10,79			
IX		{ n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	58	153—154	312,6	313,4	13,62	10,41	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	13,41	10,23			
X		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	90	168—169	311,2	313,4	13,57	10,39	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	13,41	10,23			
XI		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	63	145—146	311,7	313,4	13,48	10,44	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	13,41	10,23			
XII		n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	58	120—121	324,5	327,4	12,89	9,90	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	12,83	9,79			
XIII		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	61	198—199	325,9	327,4	12,87	9,87	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	12,83	9,79			
XIV		{ n-OCH <sub>3</sub>	68	168—169	311,7	315,3	13,47	10,34	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	13,33	10,17			
XV		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	77	152—153	327,1	329,4	12,89	9,93	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	12,76	9,73			
XVI		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	78	134—135	330,7	333,8	12,67	9,89	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	12,59	9,61			
XVII		n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	73	174—175	360,9	364,2	11,73	8,96	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	11,54	8,80			
XVIII		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	67	178—179	341,7	344,3	16,39	9,54	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	16,27	9,31			
XIX		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	63	152—153	312,7	313,4	13,51	10,41	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	13,41	10,23			

\* Еквівалент знаходили титруванням наважки речовини 0,1 н. розчином ідкого натру в ДМФА в присутності фенолфталеїну.

Таблиця 2

Гіпоглікемізуюча активність алкіламідів  
аренсульфогідразидів щавлевої кислоти  
 $RC_6H_4SO_2NHNHCOCOCONHR'$

№ сполук	Процент зниження рівня цукру в крові за		Зниження цукру в крові* відносно бутаміду
	12 годин	24 години	
I	29,6	24,8	1,25
II	31,7	20,0	1,34
III	9,2	37,3	0,39
IV	43,7	14,3	1,85
V	12,7	—	0,54
VI	10,6	—	0,45
VII	16,7	—	0,71
VIII	15,9	—	0,67
IX	2,6	—	0,11
XII	19,7	—	0,83
XIV	30,2	45,5	1,27
XV	19,1	36,3	0,79
XVI	21,2	12,7	0,89
XVII	59,9	38,5	2,53
XVIII	42,7	17,3	1,80
XIX	39,5	17,0	1,67
Бутамід	23,6	5,0	1,00

\* За 12 годин для сполук I—IV, XIV—XIX; за 9 годин для сполук V—IX, XII.

Гіпоглікемізуючу активність синтезованих сполук досліджували на здорових кролях-самцях одного віку, середньої ваги 1,8—2,0 кг, в яких попередньо встановлювали контрольний рівень цукру в крові. Досліджувані препарати та бутамід вводили перорально на 2% крохмальному гелі в дозі 50 мг/кг. Проби крові для аналізу відбирали з вушної вени через кожні 2 години на протязі доби після одноразового введення препарату. Контролем служили кролі, які не одержували досліджуваних речовин. Кількість глюкози в крові визначали за загальновідомим методом Хагедорна-Йенсена і толуїдиновим методом (4). Результати обох методів мають значення, що збігаються. Одержані експериментальні дані обробляли статистично (5).

## Висновки

1. Здійснено синтез та вивчено гіпоглікемізуючу активність алкіламідів аренсульфогідразидів щавлевої кислоти.
2. Зроблено припущення про зв'язок хімічної будови алкіламідів аренсульфогідразидів щавлевої кислоти з їх гіпоглікемізуючою дією.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Петюнин П. А., Черных В. П. Тезисы докладов на симпозиуме Всесоюзного научного фармацевтического общества «Синтез и анализ лекарственных веществ», Львов, 1956, 97. — 2. Петюнин П. А., Черных В. П., Валашко Н. Н., Сб. ЖОХ Бiol. акт. соед., 196, 158. — 3. Петюнин П. А., Черных В. П., Сухомлинова И. А., Петюнин Г. Ц., Тезисы докладов на симпозиуме по химии и технологии гетероциклических соединений каменноугольной смолы. Донецк, 1970, 137. — 4. Райукс А. Б., Устинова А. О. Лаб. дело, 1965, № 1, 33. — 5. Рокинский П. Ф., Практикум по вариационной статистике для биологов, Минск, 1961.— 6. Черных В. П., Петюнин П. О., Фармацевтичн. журн., 1958, № 4, 28.

Надійшла 22.12.1977 р.

AMIDES AND HYDRAZIDES OF OXALIC ACID.  
SYNTHESIS AND HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF ALKYL AMIDES  
AREN SULFOHYDRASIDES OF OXALIC ACID

V. P. CHERNYKH, V. I. MAKURINA, I. N. TIMASHEVA, L. N. VORONINA,  
Z. S. SPESIVTSEVA, L. D. KHALEYEVA, P. A. PETIUNIN  
*Kharkov Pharmaceutic Institute*

S U M M A R Y

To elucidate the interaction between the chemical structure and hypoglycemic activity the authors synthesized several not yet described in the literature alkylamides of arensulfohydrazides of oxalic acid and their sugar-lowering effect was studied.