

# ХИМИКО фармацевтический журнал

«МЕДИЦИНА» МОСКВА • 1978

9

В. П. Черных, И. П. Банный, Т. С. Джан-Темирова, П. А. Петюнин,  
З. С. Спесивцева, Л. Д. Халева, И. Н. Тимашева, В. Ф. Десенко,  
Л. Н. Воронина

### ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЗАМЕЩЕННЫХ СУЛЬФОНИЛОКСАМИДОВ

Харьковский фармацевтический институт

Поступила 3/1 1978 г.

Высокая и разносторонняя физиологическая активность производных оксаминовых кислот в последние годы привлекает к этому классу веществ пристальное внимание биологов и химиков [1—3]. В развитие этих исследований представлялось интересным осуществить синтез производных сульфо-нилоксамидов [4, 5] и изучить их сахароснижающую активность.

Таблица 1

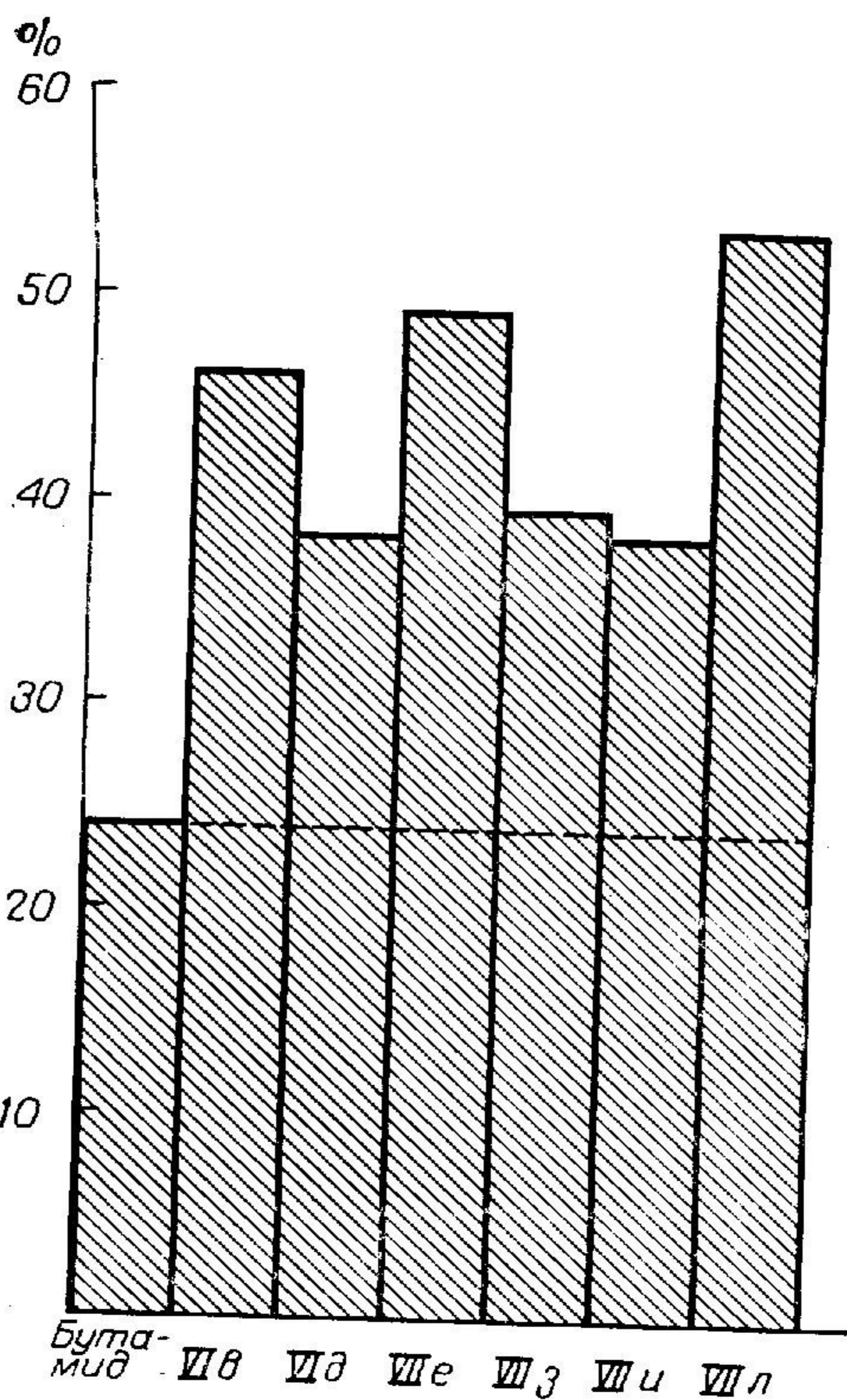
Гипогликемическая активность замещенных сульфоилоксамидов

Соединение	R	R'	Срок исследования, ч															
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	24	
			снижение уровня сахара в крови, % по отношению к исходным данным															
Ia	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—		11		8		19		22								
Iб	цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	—		10		10		24		23								
II	—	—	1		7		7		8		7		6					
IIIa	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—	0		5		3		3		3		3					
IIIб	Изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—	2		6		14		7		4							
IIIв	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—	2		4		7		7		1							
IIIг	Изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—	6		5		5		6		6		9		7			
IIIд	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	—	1		6		11		3		3		3					
IIIе	цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	—	9		12		11		6		7							
IVa	<i>n</i> -CH <sub>3</sub>	H	5		7		7		6		6		5			7		
IVб	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	H	7		11		13		20		18		23		15			
IVв	<i>n</i> -Cl	H	1		5		6		5		8		4		3			
IVг	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	H	2		10		19		20		28		26		20			
IVд	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	H	4		5		4		13		21		20		17			
IVе	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	H	0		3		2		5		4		3		2			
IVж	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> OC(=O)NH	H	8		8		9		14		15		14		12			
IVз	<i>n</i> -CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -CH <sub>3</sub>	2		10		10		10		11		13		14			
IVи	<i>n</i> -CH <sub>3</sub>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	2		4		3		3		3		3		5			
Va	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	2		7		9		10		6		5		13			
Vб	CH <sub>3</sub>	—	2		4		10		6		18		10		8			
Vв	CH <sub>2</sub> Cl	—	6		14		19		14		16		12		12			
VIa	CH <sub>3</sub>	—		6		9		24		20		20		22			8	
VIб	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—		15		10		16		14		19		18			2	
VIв	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—		16		19		24		36		45		23			23	
VIг	Изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—		1		13		10		24		17		21			4	
VIд	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	—		12		8		34		30		37		30			30	
VIе	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	—		+3		2		27		26		30		22			36	
VIIa	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>		18		10		10		4							+6	
VIIб	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		+5		2		43		34							33	
VIIв	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>		6		11		17		10							+2	
VIIг	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		13		19		52		27		21						
VIIд	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>		+2		1		16		26								
VIIе	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		19		42		63		62		49						
VIIж	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		11		17		26		22		16						
VIIз	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		+4		38		39		41		38						
VIIи	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>		+2		44		30		39		37						
VIIк	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H		7		12		14		10							15	
VIIл	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH			8	41		34		62		52						
	Бутамид	—	13	21	17	25	30	30	28	24	23	23	24	24	13		5	

Примечание. Для соединений Ia-б, II сахар в крови кроликов определяли по методу Хагедорна и Йенсена [7], для остальных — по *o*-толуидиновому методу [6].

Фармакологическим испытаниям были подвергнуты следующие соединения: замещенные амиды 3,5-дихлор-4-аминобензолсульфонилоксиаминовой кислоты — 3,5-Cl<sub>2</sub>-4-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NHCOCONHR (Ia-б); *n*-бутиламид  $\alpha$ -нафтилсульфонилоксиаминовой кислоты —  $\alpha$ -C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>NHCOCONHC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-*n* (II);  $\beta$ -нафтилсульфонилоксиамиды —  $\beta$ -C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>NHCOCONHR (IIIa-e); *N*-ариламиноэтиламиды аренсульфонилоксиаминовой кислоты — RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NHCOCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R' (IVa-и); *N*-ацил-*N*-фениламиноэтиламиды *n*-толуолсульфонилоксиаминовой кислоты — CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NHCOCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)COR (Va-в); бензилсульфонилоксиамиды — C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NHCOCONHR (VIa-e); алкансульфонилоксиамиды — RSO<sub>2</sub>NHCOCONHR' (VIIa-л).

Определение гипогликемической активности синтезированных соединений позволило выявить зависимость между химическим строением и активностью веществ.



Гипогликемическая активность наиболее эффективных замещенных сульфонилоксиамидов в сравнении с бутамином (за 9 — 10 ч).

группы между бензольным кольцом и сульфонилоксиамидной группой VIa-e. Высокий сахароснижающий эффект проявляют и алкансульфонилоксиамиды VII. Фармакологические испытания бензил- и алкансульфонилоксиамидов VI, VII позволяют заметить, что гипогликемическая активность сохраняется при переходе от арен- к алкансульфонилоксиамидам без заметного снижения активности.

Параллельно с исследованиями аренсульфонилоксиамидов изучалась сахароснижающая активность бутамида. Установлено, что его гипогликемическое действие проявляется через 2 ч (снижение составляет 21%), усиливается через 6 ч, а затем уровень глюкозы начал повышаться, приближаясь через 24 ч к исходному.

На рисунке представлены данные гипогликемического действия наиболее активных амидов сульфонилоксиаминовых кислот, которые превышают дей-

Из табл. 1 видно, что эффект сахароснижающего действия у замещенных сульфонилоксиамидов зависит от строения радикалов, связанных с сульфонильной и амидной группами. Так, введение двух атомов хлора в *o*-положение к аминогруппе бензолсульфонилоксиамидов Ia-б сохраняет сахароснижающий эффект без снижения побочного антимикробного действия, проявляемого со стороны замещенных амидов *n*-аминобензолсульфонилоксиаминовых кислот.

При сопоставлении гипогликемической активности I—V обращает на себя внимание тот факт, что активность в аренсульфонилоксиамидах исчезает при замене бензольного кольца на нафталиновое (II, III). Введение в аренсульфонилоксиамиды основных заместителей в оксамоильный радикал IV не изменяет их сахароснижающей активности. Из нитроизомеров  $\beta$ -фениламиноэтиламидов бензолсульфонилоксиаминовой кислоты наибольшую активность проявляет *m*-изомер IVг. Введение ацильного остатка в основную часть амидов Va-в не привело к существенным изменениям активности препаратов.

Гипогликемическая активность сохраняется при введении метиленовой

## Динамика гипогликемической активности наиболее эффективных замещенных сульфонилоксамидов в сравнении с бутамидом

Соединение	Срок исследования, ч						
	2	4	6	8	10	12	24
	снижение уровня сахара в крови под влиянием исследуемых препаратов по отношению к бутамиду <sup>1</sup>						
VIв	0,76	0,76	0,80	1,50	1,95	1,00	4,60
VIд	0,60	0,32	1,13	1,25	1,60	1,25	6,00
VIIе	0,90	1,68	2,10	2,58	2,13		
VIIз		1,52	1,30	1,71	1,65		
VIIи		1,76	1,00	1,63	1,61		
VIIл		1,64	1,13	2,58	2,26		

<sup>1</sup> Гипогликемическая активность бутамида за указанное время принята за единицу.

ие бутамида за 9—10 ч на 15—30%, а данные табл. 2 позволяют проследить в динамике активность соединений в сравнении с бутамидом за различные промежутки времени после введения препарата.

Все изложенное дает нам основание заключить, что у соединений рассмотренных групп ответственной за сахароснижающее действие группировкой является сульфамидная группа, связанная с ароматическим или алкильным радикалом, с одной стороны, и оксамоильным остатком — с другой. Заместители, расположенные в ароматической части и оксамидном остатке, могут усиливать или ослаблять сахароснижающий эффект препаратов.

Сопоставляя выделенную зависимость между химическим строением и действием среди сульфопроизводных амидов щавелевой кислоты с приведенными в литературе данными для сульфонилмочевин, можно отметить общность принципов создания высокоэффективных антидиабетических препаратов. Так, для проявления сахароснижающей активности сульфамиды должны быть ацилированы амидными остатками карбоновых кислот, в частности карбаминовой или оксаминовой, а замещение этих группировок на другие ацильные остатки или исключение из структуры соединения некоторых групп приводит к резкому уменьшению или исчезновению активности препаратов. Это заключение не лишено основания, так как аренсульфамиды без введения оксамоильного или карбамоильного радикала практически лишены гипогликемической активности. Аналогичное явление наблюдается и у аренсульфонилоксамидов при исключении из их структуры сульфонильной группы. Полученные при этом N, N'-замещенные оксамиды не проявляют заметной активности в отношении снижения уровня сахара в крови.

### Экспериментальная фармакологическая часть

Гипогликемические свойства соединений определяли на кроликах-самцах (по 6—10 кроликов на одно вещество) массой от 2 до 3 кг, получавших стандартную пищу (сено, овес). За 18 ч до введения вещества пищу отбирали, воду животные получали в неограниченном количестве. Исследуемые вещества вводились перорально зондом на 2% крахмальной основе в дозе 0,05 г/кг. Сахароснижающее действие определяли в течение 24 ч. Пробы крови для анализа отбирали из ушной вены кроликов через различные промежутки времени после одноразового введения препарата. Сахар в крови определяли по *o*-толуидиновому методу [6] и методу Хагедорна и Йенсена [7]. Изменения уровня сахара в крови, наблюдаемые после введения препарата, сравнивали с исходной величиной, которую принимали за 100%. Гипогликемическую активность веществ сравнивали с таковой бутамида.

ЛИТЕРАТУРА. 1. Петюнин П. А., Разуваева В. П. — Изв. вузов. Химия и хим. технол., 1964, № 5, с. 791—796. — 2. Петюнин П. А., Закалюжный М. В. — Ж. общей химии, 1964, № 7, с. 2121—2125. — 3. Медведев Б. А. — Мед. пром. СССР, 1962, № 5, с. 54—56. — 4. Петюнин П. А., Черных В. П., Банний И. П. — Ж. орг. химии, 1970, № 5, с. 1015—1019. — 5. Черных В. П., Жан-Темірова Т. С., Банний И. П. и др. — Фармацевтичн. ж., 1976, № 3, с. 41—45. — 6. Райцис А. В., Устинова А. О. — Лабор. дело, 1965, № 1, с. 33—35. — 7. Пушкина Н. Н. Биохимические методы исследования. М., 1963, с. 97—102.