



# фармакология и токсикология

ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНА МОСКВА

**3**

1979

В. П. ЧЕРНЫХ В. И. МАКУРИНА, Т. С. ДЖАН-ТЕМИРОВА, П. А. ПЕТЮНИН,  
Л. Д. ХАЛЕЕВА, И. Н. ТИМАШЕВА, З. С. СПЕСИВЦЕВА

## ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АРОМАТИЧЕСКИХ СУЛЬФОГИДРАЗИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Кафедры физиологии (зав. — проф. Л. Д. Халеева) и органической химии (зав. — проф. П. А. Петюнин) Харьковского фармацевтического института

*В опытах на кроликах выявлена гипогликемическая активность ароматических сульфогидразидов и их производных. Найден ряд соединений, проявляющих выраженный сахароснижающий эффект и низкую токсичность. Обсуждается вопрос о взаимосвязи химического строения исследуемых веществ и их гипогликемического действия.*  
Таблиц 2. Библиография: 3 названия. Фармакол. и токсикол., 1979, № 3, с. 285.

Ранее (В. П. Черных и соавторы, 1975) были получены аренсульфонилноксамиды, имеющие в своем составе оксамоильный остаток и оказывающие значительное сахароснижающее действие. В литературе отсутствуют данные об их влиянии на гипогликемическую активность. В связи с этим нами были синтезированы (В. П. Черных и соавторы, 1975) и подвергнуты фармакологическому исследованию производные аренсульфогидразидов щавелевой кислоты, имеющие общие формулы (табл. 1):  $RC_6H_4SO_2NHNH_2$  (I, № 1, 2);  $RC_6H_4SO_2NHNHCOCOOC_2H_5$  (II, № 3, 4);  $RC_6H_4SO_2NHNHCOCOCONHR'$  (III, № 5—25);  $RC_6H_4SO_2NHNHCOCOCONHNH_2$  (IV, № 26, 27);  $C_6H_5CH_2SO_2NHNHCOCOCONHR'$  (V, № 28—30);  $C_6H_5SO_2NHNHSO_2C_6H_4R$  (VI, № 31—33).

*Методы исследования.* Изучение гипогликемической активности проводили на кроликах-самцах массой 2—3 кг. Исследуемые вещества вводили перорально через зонд на 2% крахмальной основе в дозе 0,05 г/кг. Пробы крови для анализа брали из ушной вены через разные промежутки времени в течение 24 ч после однократного введения препарата. Гипогликемическую активность веществ определяли на 6—10 кроликах. Сахар в крови определяли по ортотолуидиновому методу (А. В. Райцис и А. О. Устинова, 1965) и методу Хагедорна и Йенсена (Н. Н. Пушкина, 1963). Полученные результаты подвергали статистической обработке. Для сравнения сахароснижающей активности параллельно исследовали действие бутамида.

*Результаты и их обсуждение.* В табл. 1 приведены результаты изучения гипогликемической активности 33 соединений. Они свидетельствуют о том, что исследованные соединения проявляют заметную сахароснижающую активность.

Аренсульфогидразиды (соединения № 1 и 2) и их этиловые эфиры № 3 и 4) обладают примерно одинаковой активностью, снижая за 24 ч уровень сахара в крови по отношению к исходным данным на 13—27%.

Введение оксамоильного радикала в молекулу аренсульфогидразида (соединения № 5—30) обуславливает значительное повышение гипогликемической активности. Из приведенных в табл. 1 данных видно, что сахароснижающая активность исследуемых соединений зависит как от природы, так и от положения заместителей в амидной группе и в бензольном кольце аренсульфонильной части молекулы.

Высокую активность проявляют соединения № 5—8, не содержащие заместителей в аренсульфонильной части молекулы. Они снижают уровень сахара в крови животных до 44% за 12 ч и сохраняют значительную гипогликемическую активность в течение 24 ч. Бутамид к этому сроку практически не проявляет такой активности.

Активность препаратов значительно снижается при введении в параположение бензольного кольца метильной группы (соединения № 9—19). Наличие у исследуемых соединений в бензольном кольце метоксигруппы (соединения № 21 и 22), брома (№ 24) и нитрогруппы (№ 25) благоприятно сказывается на сахароснижающем действии. Наибольшее значение для проявления гипогликемической активности име-

ют заместители (алкильные, оксиалкильные и циклоалкильные), расположенные при амидном азоте (соединения № 5—8, 20, 21, 24 и 25).

Гидразиды аренсульфонилоксаминовых кислот (№ 26 и 27) на протяжении 24 ч равномерно снижают уровень сахара в крови в пределах 35—40% по сравнению с исходным.

ТАБЛИЦА 1. Гипогликемическая активность ароматических сульфогидразидов и их производных

Группа соединений	№ соединения	R	R'	Процент снижения уровня сахара в крови по отношению к исходным данным через, ч										
				1	2	3	4	6	8	9	10	12	24	
I	1	п-CH <sub>3</sub> H	— —				3	20	19		29		13	
	2					7	15	18		21		18		
II	3	п-CH <sub>3</sub> H	— —				7	18	21		27		27	
	4					10	15	16		17				
III	5	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		10		25	38	39		39	30	25	
	6			13		16	20	24		45	32	20		
	7			8		9	13	14		13	9			
	8			13		27	35	39		44	44	14		
	9			+3	+5	+3	+3							
	10			0	3	6	3							
	11			8	8	13	13							
	12			6	10	11	11							
	13	2	3	12	17									
	14	п-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	2	10	13	16							
	15			9	11	6	3							
	16			10	15	13	29							
	17			7	11	13	20							
	18			3	—	11	11							
	19			15	3	5	3							
	20			0		22	23	35	40	39	17			
	21			0		5	35	38	31	30				
	22	0		14	13	11	9	19						
	23	6		14	14	15	17	21	13					
	24	5		17	38	40	35	60	39					
25	19		29	33	34	42	43	17						
IV	26	H	—		38		39	38	63		52	48	41	
	27	п-CH <sub>3</sub>	—		6		32	35	36		40	36		
V	28		H-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>		10		6	21	22				2	
	29			18		24	21	17						
	30			+7		3	27	27					23	
VI	31	H	п-OCH <sub>3</sub> п-CH <sub>3</sub> п-Cl		7		9	10	8		7			
	32			4		3	7	9		10				
	33			5		4	3	8		7				
Контроль					2		4	+1	5		1	+4	3	
Бутамид					13	21	17	25	30	24	23	23	24	5

Замена ароматического радикала в соединениях № 5—8, 11 и 12 на бензильный (№ 28—30) не вызывает значительного снижения гипогликемического действия, в то время как замена оксамоильного остатка

(соединения № 5—25) на аренсульфонильный (соединения № 31—33) приводит к исчезновению сахароснижающей активности.

Из исследованных ароматических сульфогидразидов и их производных заслуживают внимания соединения № 5, 6, 8, 20, 21 и 24—27 (табл. 2), которые превышают бутамид в 2,5 раза по активности и продолжительности действия.

Проведенные исследования дают основание заключить, что у соединений рассмотренных групп группой, ответственной за сахароснижающее действие, является сульфогидразидная, связанная с ароматическим кольцом с одной стороны и с оксамоильным остатком с другой. Заместители, расположенные в бензольном ядре и оксамидном остатке, мо-

ТАБЛИЦА 2. Гипогликемическая активность наиболее эффективных производных аренсульфогидразидов щавелевой кислоты в сравнении с бутамидом

№ соединения	Снижение уровня сахара в крови под влиянием исследованных препаратов по отношению к бутамиду* через, ч					
	2	4	6	8	10	12
5	0,50	1,00	1,26	1,62	1,70	1,25
6	0,62	0,64	0,67	1,00	1,96	1,33
8	0,61	1,08	1,16	1,62	1,90	1,88
20	—	0,88	0,79	1,46	1,73	1,62
21	—	0,20	1,16	1,58	1,35	1,26
24	0,24	0,68	1,26	1,67	1,52	2,50
25	0,90	1,16	1,10	1,41	1,83	1,89
26	1,80	1,57	1,26	2,63	2,26	2,00
27	0,30	1,28	1,16	1,50	1,74	1,50

\* Гипогликемическая активность бутамида за указанные часы принята за 1.

гут усиливать или ослаблять сахароснижающий эффект препаратов. В дополнение к оценке антидиабетического действия соединения № 5—8 были испытаны на острую токсичность. При пероральном введении эти соединения в дозе 6 г/кг не вызывали гибели мышей, что позволяет отнести их к практически нетоксичным веществам.

#### Выводы

1. Гипогликемический эффект аренсульфогидразидов и их производных зависит от положения и природы заместителей в аренсульфонильной и оксамидной группах.
2. Исследованные соединения практически нетоксичны: в дозе 6 г/кг они не вызывают гибели животных.
3. Среди соединений изученных групп найден ряд препаратов, превосходящих бутамид по сахароснижающей активности.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Пушкина Н. Н. Биохимические методы исследования. М., 1963, с. 97—102.  
 Райцис А. В., Устинова А. О. — Лабор. дело, 1965, № 1, с. 33—35.  
 Черных В. П., Макурина В. И., Петюнин П. А. — Ж. орган. химии, 1975, № 3, с. 556—562.

Поступила 10/II 1978 г.

#### HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF AROMATIC SULFOHYDRAZIDES AND THEIR DERIVATIVES

V. P. Chernykh, V. I. Makurina, T. S. Dzhan-Temirova, P. A. Petyunin, L. D. Khaveeva, I. N. Timasheva, Z. S. Spesivtseva

Tests on rabbits revealed the aromatic sulfohydrazides and their derivatives to display hypoglycemic action. A number of compounds superior to butamide by their sugar-lowering action and of low toxicity were discovered. The relationship between the chemical structure of the study substances and their hypoglycemic action is discussed.