

Копия. №9, 1972

АРИЛСУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ И АРИЛСУЛЬФОНИЛОКСАМИДЫ  
С САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ. XX. АМИДЫ И ГИДРАЗИДЫ  
ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

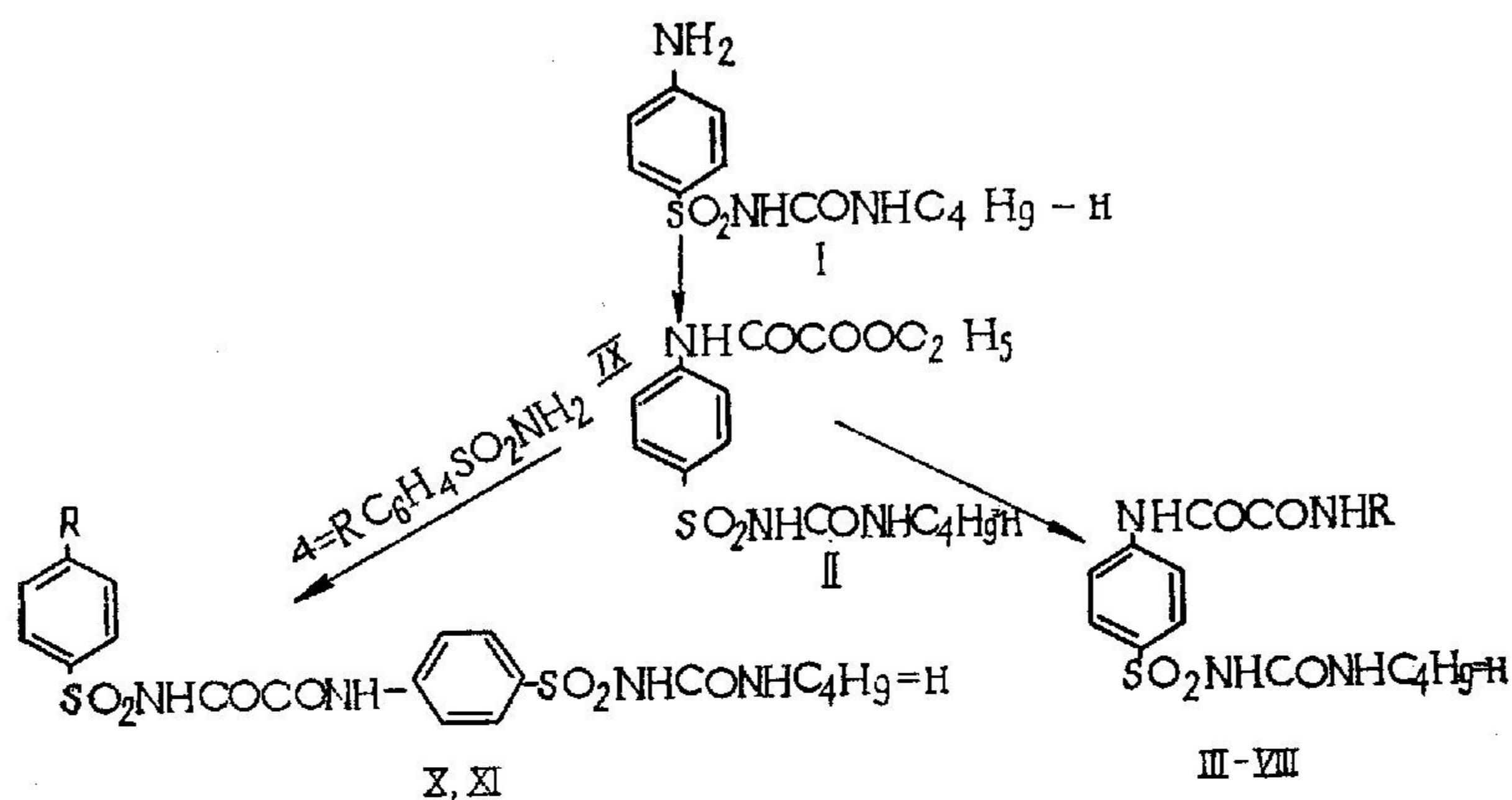
П. А. Петюнин, В. П. Черных, И. П. Банный, З. С. Спесивцева

Харьковский фармацевтический институт

Поступила 7/IV 1971 г.

Арилсульфонилмочевины (бутамид, цикламид, хлорпропамид и надизан) широко используются для лечения сахарного диабета [1, 2]. Ранее нами было показано, что введение оксамоильного остатка в молекулу стрептоцида положительно сказывается на сахароснижающей активности и снижении токсичности [3—6].

Представлялось интересным синтезировать и изучить сахароснижающую активность сульфонилмочевин и сульфонилоксамидов, содержащих в своем составе одновременно как карбамидный, так и оксамидный остатки. Синтез сульфонилмочевин с оксамидными заместителями осуществляется на основе надизана (I) по схеме:



При взаимодействии I с хлорангидридом моноэтилоксалата образуется этоксиалильное производное (II), которое с первичными алкиламинами с выходом 78—93% дает N-(n-R-оксамидобензолсульфонил)-N-n-бутилмочевины (III—VIII; табл. 1). Сульфамиды X, XI получались в результате конденсации эфира II с сульфамидами IX в присутствии метилата натрия [7]. Соединения III—VIII, X и XI представляют собой кристаллические вещества, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в водных щелочах.







Таблица 2

Замещенные амиды *n*-(*N*-метоксикарбониламино)бензолсульфонилксаминовой кислоты

Соединение	R'	Выход (в %)	Температура плавления (в градусах) <sup>1</sup>	Найдено (в %)		Брутто-формула	Вычислено (в %)	
				N	S		N	S
XVIII	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	90	205—6	12,38	9,27	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	12,24	9,34
XIX	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	90	186—7	12,29	9,41	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	12,24	9,34
XX	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	76	180—1	11,92	9,06	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	11,76	8,97
XXI	<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	91	159—60	11,69	8,84	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	11,76	8,97
XXII	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	71	192—3	12,20	9,36	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	12,17	9,28
XXIII	<i>цикло</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	93	187—8	11,03	8,47	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	10,96	8,36
XXIV	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	92	191—2	13,10	7,56	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	13,32	7,63

<sup>1</sup> Растворитель для кристаллизации XXII вода, для остальных—этанол

(способ В). Во всех случаях выход целевых продуктов XXVI—XXXVI составляет 70—98%. По способам А и В требуется нагревание реакционной массы, а по способу Б реакция протекает при комнатной температуре. По способам А и Б можно получать сульфамиды как с одинаковыми, так и с разными заместителями; способ В дает возможность в одну стадию получать целевой продукт с одинаковыми заместителями (R=R').

Соединения XXVI—XXXVI (табл. 3) представляют собой кристаллические вещества, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в водных

Таблица 3

*n*-(*N*-R-Уреидо)бензолсульфонилксамиды

Соединение	R	R'	Способ получения	Выход (в %)	Температура плавления (в градусах) <sup>1</sup>
XXVI		<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Б	78	239 (разл.)
XXVII		<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Б	82	187 (разл.)
XXVIII		<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Б	90	228—9
XXIX	<i>цикло</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Б	76	223—4
XXX		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Б	81	165 (разл.)
XXXI		<i>цикло</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	А, Б, В	95, 91, 98	268—9
XXXII	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		А	71	132—3
XXXIII	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		А	71	164—5
XXXIV	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	А	88	118—9
XXXV	<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		А	74	121—2
XXXVI	<i>цикло</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>		А	88	216—7

Соединение	Найдено (в %)		Брутто-формула	Вычислено (в %)	
	N	S		N	S
XXVI	13,85	7,86	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	13,65	7,81
XXVII	13,68	7,89	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	13,65	7,81
XXVIII	13,26	7,48	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	13,20	7,55
XXIX	13,42	7,61	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	13,20	7,55
XXX	13,65	7,82	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	13,58	7,77
XXXI	12,23	7,20	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	12,44	7,11
XXXII	15,45	7,25	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	15,65	7,16
XXXIII	15,59	7,28	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	15,65	7,16
XXXIV	15,41	7,04	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	15,17	6,95
XXXV	15,29	6,92	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	15,17	6,95
XXXVI	14,12	6,71	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	14,36	6,57

<sup>1</sup> Растворитель для кристаллизации XXVI водный ДМФ, XXXI — ледяная уксусная кислота, для остальных — этанол.



щелочах. Эти вещества можно рассматривать в качестве карбонильных гомологов арилсульфонилмочевин, применяемых в медицинской практике для лечения сахарного диабета.

Полученные препараты испытывались на сахароснижающую активность по методу Хагедорна — Иенсена. Результаты представлены в сравнении с бутаамидом в табл. 4.

Наибольшей сахароснижающей активностью обладают соединения XXVI—XXXV и III—VII. Активность зависит как от природы, так и

Т а б л и ц а 4

Гипогликемическая активность арилсульфонилмочевин и арилсульфонилоксамидов

Соединение	Снижение содержания сахара в крови за 15 часов по отношению к бутаамиду <sup>1</sup>	Соединение	Снижение содержания сахара в крови за 15 часов по отношению к бутаамиду <sup>1</sup>
II	0,32	XXII	0,5
III	0,6	XXIII	0,45
IV	2,13	XXVI	0,6
V	0,68	XXVII	0,14
VI	0,64	XXVIII	1,32
VII	0,36	XXIX	0,32
X	0,5	XXX	1,14
XIII	—	XXXII	1,09
XV	—	XXXIII	1,09
XVIII	0,09	XXXIV	1,14
XIX	0,28	XXXV	0,68
XX	0,32	XXXVI	—
XXI	0,09		

<sup>1</sup> Активность бутамида принята за 1.

от положения заместителей в амидных группах; наиболее активны соединения, имеющие следующие заместители:  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , *n*- $\text{C}_3\text{H}_7$ , *изо*- $\text{C}_3\text{H}_7$ , *n*- $\text{C}_4\text{H}_9$ , *изо*- $\text{C}_4\text{H}_9$ , *цикло*- $\text{C}_6\text{H}_{11}$  и  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ . Представляют интерес соединения IV, XXVIII, XXX, XXXII—XXXIV, превосходящие по активности бутаамид и практически лишенные токсичности (при пероральном введении в дозах 6 г/кг не вызывают гибели животных).

Соединения III—VII и XXVI—XXXV в отличие от I содержат ацилированную аминогруппу, что создает предпосылки для устранения нежелательного антимикробного действия, проявляемого при применении I.

Таким образом, среди производных арилсульфонилмочевин и арилсульфонилоксамидов найдены новые перспективные соединения с сахароснижающей активностью.

### Экспериментальная часть

**N-(*n*-Этоксалиламинобензолсульфонил)-N'-*n*-бутилмочевина (II).** К раствору 2,71 г I в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 1,01 г триэтиламина и 1,37 г хлорангидрида моноэтилоксалата. Через 1 час разбавляют 5-кратным количеством воды и подкисляют разбавленной соляной кислотой (1 : 1). Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 3 г (81%), иглы, т. пл. 165—166° (из этанола). Найдено, %: N 11,42; S 8,72.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: N 11,31; S 8,63.

**N-(*n*-Изопропилоксамидобензолсульфонил)-N'-*n*-бутилмочевина (IV).** Смесь 3,71 г II и 1,18 г изопропиламина в 15 мл этанола оставляют на 2 суток при комнатной температуре, разбавляют 3-кратным количеством воды и подкисляют разбавленной соляной кислотой (1 : 1). Осадок обрабатывают, как указано выше. Аналогично получают II V—VIII.

**N-(*n*-Толуолсульфонилоксамидобензолсульфонил)-N'-*n*-бутилмочевина (X, R =  $\text{CH}_3$ ).** Получают из 0,855 г IX (R =  $\text{CH}_3$ ) и 2,23 г II по методу [7] с выходом 1,7 г (69%), иглы, т. пл. 217—218° (из этанола). Найдено, %: N 11,42; S 13,07.  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ . Вычислено, %: N 11,28; S 12,91.

**N-(*n*-Бензолсульфонилоксамидобензолсульфонил)-N'-*n*-бутилмочевина (XI, R = H).** Выход 58%, иглы, т. пл. 220—221° (из этанола). Найдено, %: N 11,73; S 13,51.  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ . Вычислено, %: N 11,61; S 13,29.

***n*-N'-Циклогексилуреидобензолсульфамид (XIII, R = *цикло*- $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ).** Получают при нагревании в течение 3 часов 11,5 г XII с 9,91 г циклогексиламина в 30 мл ДМФ. После охлаждения разбавляют водой, подкисляют разбавленной соляной кислотой (1 : 1) и далее поступают, как в предыдущих опытах. Выход 13,1 г (88%), т. пл. 219—220° (из диоксана). Найдено, %: N 14,18; S 10,82.  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: N 14,13; S 10,77.

***n*-N'-*n*-Бутилуридобензолсульфамид (XIV, R = *n*- $\text{C}_4\text{H}_9$ ).** Выход 87%, т. пл. 181—182° (из этанола). Найдено, %: N 15,23; S 11,75.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: N 15,48; S 11,81.



*n*-*N'*-β-Оксиэтилуридобензолсульфамид (XV, R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. Выход 58%, т. пл. 178—179° (из воды). Найдено, %: N 16,31; S 12,47. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 16,20; S 12,36.

Этиловый эфир *n*-(*N*-циклогексилуридо)бензолсульфонилоксиминовой кислоты (XVI, R = *цикло* C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>). Выход 96%, т. пл. 199—200° (из диоксана). Найдено, %: N 10,86; S 8,12. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: N 10,57; S 8,07.

Этиловый эфир *n*-(*N*-метоксикарбониламино)бензолсульфонилоксиминовой кислоты (XXV). Выход 87%, т. пл. 211—212° (из диоксана). Найдено, %: N 8,77; S 9,88. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S. Вычислено, %: N 8,48; S 9,71.

Циклогексиламид *n*-(*N*-метоксикарбониламино)бензолсульфонилоксиминовой кислоты (XXII). Смесь 6,6 г XXV и 3,96 г циклогексиламина в 30 мл этанола оставляют при комнатной температуре на 12 часов, разбавляют водой и подкисляют разбавленной соляной кислотой. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 6,4 г. Аналогично получают XVIII—XXII.

*N*-Фениламиноэтиламин *n*-(*N'*-метоксикарбониламино)бензолсульфонилоксиминовой кислоты (XXIV). Получают по методу [7].

*N*-Фениламиноэтил-*N'*-(*n*-*n*-бутилуридобензолсульфонил)оксамид (XXXIV). Способ А. К раствору 2,1 г XXIV в 20 мл ДМФ прибавляют 0,73 г *n*-бутиламина и нагревают 3 часа, после охлаждения добавляют 5-кратное количество воды и подкисляют разбавленной соляной кислотой (1 : 1) до pH ~ 5,0. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют. Выход 2,04 г.

*N*-*n*-Бутил-*N'*-(*n*-циклогексилуридобензолсульфонил)оксамид (XXIII). Способ Б. Смесь 3,97 г XVI (R = *цикло*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>) и 1,46 г *n*-бутиламина в 10 мл ДМФ оставляют стоять на 24 часа при комнатной температуре, разбавляют 50 мл воды и далее поступают, как описано выше. Выход 3,8 г.

*N*-Циклогексил-*N'*-(*n*-циклогексилуридобензолсульфонил)оксамид (XXXI). Способ В. К раствору 3,3 г XXV в 20 мл ДМФ прибавляют 2,97 г циклогексиламина, нагревают 5 часов и далее поступают, как описано в предыдущем опыте. Выход 4,42 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А. 1. М а ш к о в с к и й М. Д. Лекарственные средства. Кишинев, 1962, с. 351. — 2. О н ж е. Лекарственные средства (1-е дополнение). М., 1964, с. 105. — 3. Ч е р н ы х В. П., Петюнин П. О. Фармацевтич. ж., 1968, № 4, с. 28. — 4. П е т ю н и н П. А., Ч е р н ы х В. П., В а л я ш к о Н. Н. В кн.: Биологически активные соединения. М. — Л., 1965, с. 158. — 5. П е т ю н и н П. А., Ч е р н ы х В. П. Тезисы докл. Симпозиума всесоюз. научно-фармацевтического о-ва «Синтез и анализ лекарственных веществ». Львов, 1966, с. 97. — 6. К р а с н о в с к а я Е. А. Тезисы докл. Юбилейной научно-практической конференции фармацевтов Харьковщины, посвящ. 50-летию национализации аптек. Харьков, 1968, с. 76. — 7. П е т ю н и н П. А., Ч е р н ы х В. П. Ж. органич. химии, 1966, т. 2, с. 285.