

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР  
ХАРЬКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ КАФЕДРА  
ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ДОКЛАД

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛ  
- АМИДОВ АРЕНСУЛЬФОНИЛОКСАМИНО  
-  
ВЫХ КИСЛОТ.

ИСПОЛНИТЕЛЬ :

Студентка 5 курса I группы  
КОВАЛЕВА С.Н.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ :

Заслуженный изобретатель УССР, д.фарм.н.,  
профессор ЧЕРНЫХ В.П.

ХАРЬКОВ, 1982 г.

Основные направления экономического и социального развития ЗООР на 1981-1985 годы и на период до 1990 года предусматривает создание и разработку новых высокоэффективных лекарственных средств особенно для лечения сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, болезней эндокринной системы, для борьбы с возбудителями различных инфекционных заболеваний.

Многочисленные литературные данные как из отечественных, так и из зарубежных источников свидетельствуют о дальнейшем росте исследований в сфере поиска новых высокоэффективных синтетических фармакологических веществ с антиаритмическим, гипогликемическим, противогрибковым и другим действием.

Работы в этой области проводятся на кафедрах органической и Фармацевтической химии нашего института.

В предыдущих исследованиях было показано, что замещенные алкиламины аренсульфонилноксиминовых кислот и оксамидосулфонилноксиминовы: кислот являются высокоэффективными сахароснижающими веществами с низкой токсичностью. В тоже время из литературы известно, что введение основного диалкиламинаалкильного заместителя в боковую цепь ароматических и гетероциклических соединений благоприятно влияет на проявление целого спектра фармакологических свойств - в том числе антиаритмической, спазмолитической, противогистаминной, гипотензивной, местноанестезирующей, нейролептической, антидепрессивной, противорвотной, противопаркинсонической, антипротозойной, сахароснижающей и других видов активности.

В развитие этих исследований представилось интересным осуществить синтез и изучить фармакологические свойства новых замещенных амидов щавелевой кислоты, содержащих различные диалкиламиноалкильные радикалы при оксамидном азоте.

Для выполнения поставленной задачи синтез указанных соединений осуществлялся по следующей схеме: (табл. прилагается).

В качестве исходных веществ были использованы аренсульфохлорид (I), полученные по известным методикам. Из них путем взаимодействия с избытком 25% раствора аммиака получили аренсульфамиды (II).

Конденсацией аренсульфамидов (II) с диэтиловым и диметиловым эфирами щавелевой кислоты по прежде изученной методике были получены\* алкиловые эфиры аренсульфонилноксиминовой кислоты (III).

Диалкиламиноалкиламинн (1У), получены путем алкилирования вторичных алифатических аминов бромгидратами -бромалкиламинов в водной среде.

Реакцией аминолита эфиров (III) диалкиламиноалкиламинами в спиртовой или уксуснокислой среде с выходами 72-94% были получены диалкиламиноалкиламиниды аренсульфонилосаминовых кислот (У). Это бесцветные кристаллические вещества, с четкими высокими (до 280) температурами плавления, растворимые в горячей или кипящей воде, обычных органических растворителях, в водных щелочах и аммиаке. Любопытной особенностью этих соединений является сочетание в одной молекуле кислотного (за счёт кислотного характера атома водорода при сульфамидном азоте), и основного (благодаря наличию основной третичной аминогруппы) центров. Подобная система пространственно разделённых кислотного и основного центров может характеризоваться наличием частично положительного заряда у атома водорода сульфамидной группы и частичного отрицательного заряда у азота диалкиламиноалкильной группы, то есть дипольной структуры, возможно, определяющей растворимость данных аминов в воде и полярных органических растворителях. Одновременно эта структура позволяет предположить наличие цвиттер-ионной формы у молекул данных производных.

Указанные вновь синтезированные соединения были подвергнуты фармакологическому скринингу на сахароснижающую, противогрибковую и антиаритмическую активность.

Биологические испытания на сахароснижающую активность проводились на кафедре биохимии доц. Ворониной Л.Н. Гипогликемическая активность некоторых из исследованных веществ приближается к активности бутамида, а отдельные вещества превосходят активность бутамида. Изучение противогрибковой активности проводилось на кафедре микробиологии асе. Белецкой О.З. под руководством проф. Захаровой. Данные скрининга показали, что большинство исследованных соединений обладают слабой или умеренной фунгистатической активностью в опытах\* против микроспорума и возбудителя руброфитии в разведении 500-250 мкг/мл.

Первичные результаты фармакологического скрининга на антиаритмическую активность, полученные на кафедре физиологии сооснователями анатомии асе. Малаштан Л.Н. под руководством проф. Халеевой Л.Д. свидетельствуют о наличии выраженной противоритмической активности в опытах на крысах при модели аритмии, вызываемой хлоридом бария.

Сравнение эффективности антиаритмического действия вновь синтезированных соединений и новокаинамида на фоне контрольного опыта показало, что некоторые соединения обуславливают выживание животных, в то время как новокаинамид в тех же условиях не избавлял их от гибели после введения хлорида бария. Восстановление нормального ритма сердечных сокращений наступало скорее, чем в опытах с новокаинамидом, и, в отличие от последних, не прекращалось со временем. Дальнейшие исследования указанных соединений на антиаритмическую активность продолжаются.

Таким образом, по нашему мнению, начатые исследования в данном ряду соединений представляют несомненный интерес как с физико-химической, так и с фармакологической точек зрения. Поэтому представленные в докладе соединения заслуживают самого детального всестороннего изучения



