

Albion, NY, 1972

## ◆ АМИДЫ И ГИДРАЗИДЫ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ.

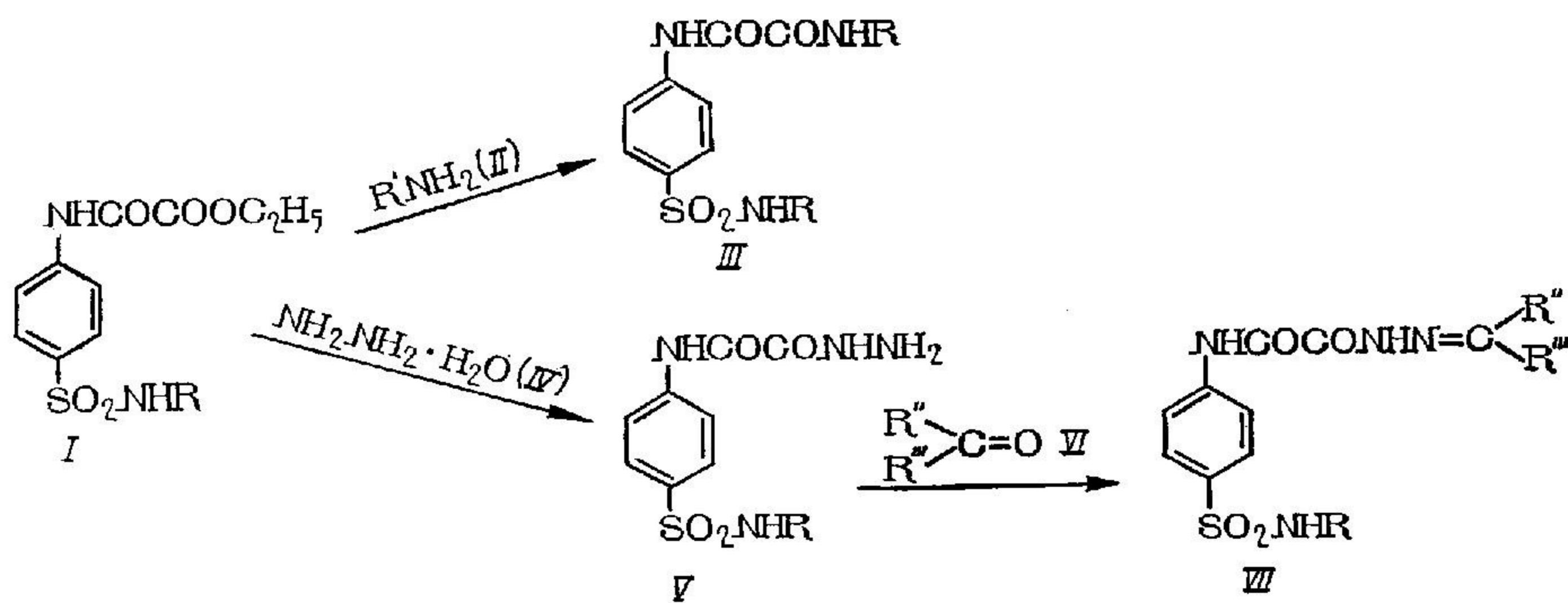
ХХ. ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ И ГЕТЕРИЛИДЕНГИДРАЗИДЫ  
4-N-АЦИЛ(ГЕТЕРИЛ)-СУЛЬФАМОИЛОСАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

В. П. Черных, Н. Н. Валяшко, Т. С. Джан-Темирова, П. А. Петюнин

Харьковский фармацевтический институт

Поступила 15/II 1971 г.

В развитии наших исследований [1—4] по выявлению связи между строением и фармакологической активностью в ряду функциональных производных сульфамоилоксаниловых кислот осуществлен синтез и изучены биологические свойства замещенных амидов и гетерилиденгидразидов 4-N-ацил(гетерил)сульфамоилоксаниловых кислот.



Исходные эфиры 4-N-ацил(гетерил)сульфамоилоксаниловых кислот (I, табл. 1) получены описанными ранее способами [3, 5]. При взаимодействии эфиров 4-N-гетерилсульфамоилоксаниловых кислот (I) с жирными аминами (II) с выходом 68—95% образуются N-алкиламиды 4-N'-гетерилсульфамоилоксаниловых кислот (III, табл. 2). Это бесцветные кристаллические вещества, растворимые в водных щелочах и минеральных кислотах.

Гидразиды 4-N-ацилсульфамоилоксаниловых кислот (V, табл. 3) получены при действии гидразин-гидрата (IV) на эфиры 4-N-ацилсульфамоилоксаниловых кислот (I). Гидразиды V с изатином, его N-метил- и N-ацетилпроизводными, а также с 5-нитрофуруролом (VI) при нагревании в растворе диметилформамида с выходом до 84—99% дают гетерилиденгидразиды 4-N-ацилсульфамоилоксаниловых кислот (VII, табл. 4). Это кристаллические вещества желтого цвета, хорошо растворимые в водных щелочах.

Таблица 1

## Этиловые эфиры 4-N-ацил(гетерил)сульфамоилоксаниловых кислот

| Соединение | R   | Выход (в %) | Температура плавления (в градусах) | Найдено N (в %) | Брутто-формула  | Вычислено N (в %) |
|------------|---|-------------|------------------------------------|-----------------|---|-------------------|
| Ia         | α-Пиридинил   | 93,0        | 239—40                             | 12,31           | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S | 12,03             |
| Iб         | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO                    | 96,7        | 250—1                              | 7,52            | C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S | 7,44              |
| Iв         | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO  | 93,5        | 152—3                              | 7,30            | C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S | 7,28              |
| Iг         | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO | 96,5        | 172—3                              | 6,24            | C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S | 6,16              |

Примечание. Соединения Ia, Ib кристаллизовали из водного диметилформамида, соединения Iv, Ig — из этанола.

Таблица 2

## Замещенные амиды 4-N-гетерилсульфамоилоксаниловых кислот

| Соединение | R                                    | R'                                   | Выход (в %) | Температура плавления (в градусах) | Найдено N (в %)   | Брутто-формула   | Вычислено N (в %) |
|------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------|------------------------------------|---|--|-------------------|
| IIIa       |                                      | н-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>      | 82,3        | 275—6                              | 15,28   | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> | 15,21             |
| IIIб       |                                      | изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>    | 77,8        | 277—8                              | 15,37   | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> | 15,21             |
| IIIв       |                                      | н-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>      | 85,4        | 255—6                              | 14,78   | C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> | 14,64             |
| IIIг       |                                      | изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>    | 89,5        | 259—60                             | 14,81   | C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> | 14,64             |
| IIIд       |                                      | цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 91,4        | 290<br>(разл.)                     | 13,93   | C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> | 13,72             |
| IIIе       |                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH   | 68,7        | 269<br>(разл.)                     | 15,29   | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> | 15,13             |
| IIIж       |                                      | н-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>      | 83,7        | 242—3                              | 17,80   | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> | 17,62             |
| IIIз       |                                      | изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>    | 69,8        | 238—9                              | 17,81   | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> | 17,62             |
| IIIи       |                                      | н-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>      | 73,5        | 228—9                              | 17,20   | C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> | 17,02             |
| IIIк       |                                      | изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>    | 86,7        | 231—2                              | 17,15   | C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> | 17,02             |
| IIIл       |                                      | цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 90,5        | 270—1                              | 16,13   | C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> | 16,01             |
| IIIм       |                                      | н-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>      | 92,7        | 278—9                              | 15,53   | C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S              | 15,47             |
| IIIн       |                                      | изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>    | 87,3        | 276—7                              | 15,62   | C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S              | 15,47             |
| IIIо       |                                      | н-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>      | 85,4        | 244—5                              | 15,07   | C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S              | 14,88             |
| IIIп       |                                      | изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>    | 93,5        | 268—9                              | 15,12   | C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S              | 14,88             |
| IIIр       | цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 90,7                                 | 286—7       | 14,20                              | C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | 13,92  |                   |
| IIIс       | н-C <sub>8</sub> H <sub>7</sub>      | 87,3                                 | 212—3       | 17,91                              | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S | 17,89  |                   |
| IIIт       | изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>    | 91,4                                 | 239—40      | 17,94                              | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S | 17,89  |                   |
| IIIу       | н-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>      | 95,7                                 | 218—9       | 17,41                              | C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S | 17,28  |                   |
| IIIф       | изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>    | 73,8                                 | 208—9       | 17,47                              | C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S | 17,28  |                   |
| IIIх       | цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 85,4                                 | 256—7       | 16,45                              | C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S | 16,23  |                   |

Примечание. Все соединения кристаллизовали из водного диметилформамида.

Таблица 3

## Гидразиды 4-N-ацилсульфамоилоксаниловых кислот

| Соединение | R   | Выход (в %) | Температура плавления (в градусах) | Найдено N (в %) | Брутто-формула  | Вычислено N (в %) |
|------------|---|-------------|------------------------------------|-----------------|---|-------------------|
| Va         | CH <sub>3</sub> CO                                  | 93,0        | 317 (разл.)                        | 18,60           | C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S | 18,66             |
| Vб         | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO                    | 88,7        | 257—8                              | 15,67           | C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S | 15,45             |
| Vв         | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO  | 98,3        | 208—9                              | 15,27           | C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S | 15,13             |
| Vг         | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO | 87,9        | 318—9                              | 12,42           | C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S | 12,72             |

Примечание. Соединения Va — в кристаллизовали из водного диметилформамида, Vg — из этанола.

Таблица 4

## Гетерилиденгидразиды 4-N-ацилсульфамоилоксаниловых кислот

| Соединение | R                   | $=C\begin{array}{c} R'' \\ \diagdown \\ R''' \end{array}$ | Выход (в %) | Температура плавления (в градусах) | Найдено N (в %) | Брутто-формула        | Вычислена N (в %) |
|------------|---------------------|---|-------------|------------------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|
| VIIa       | H                   |   | 90,6        | 340<br>(разл.)                     | 18,31           | $C_{16}H_{13}N_5O_5S$ | 18,08             |
| VIIб       | $COCH_3$            |   | 95,2        | 334<br>(разл.)                     | 16,60           | $C_{18}H_{15}N_5O_6S$ | 16,31             |
| VIIв       | $COC_6H_5$          |   | 97,6        | 334                                | 14,51           | $C_{23}H_{17}N_5O_6S$ | 14,25             |
| VIIг       | $CO(CH_2)_{10}CH_3$ |   | 98,0        | 238—9                              | 12,31           | $C_{28}H_{35}N_5O_6S$ | 12,17             |
| VIIд       | H                   |   | 90,0        | 336<br>(разл.)                     | 17,47           | $C_{17}H_{15}N_5O_5S$ | 17,44             |
| VIIе       | $COCH_3$            |   | 90,2        | 230<br>(разл.)                     | 16,11           | $C_{19}H_{17}N_5O_6S$ | 15,80             |
| VIIж       | $COC_6H_5$          |   | 98,8        | 319<br>(разл.)                     | 14,05           | $C_{24}H_{19}N_5O_6S$ | 13,86             |
| VIIз       | H                   |   | 95,2        | 314<br>(разл.)                     | 16,48           | $C_{18}H_{15}N_5O_6S$ | 16,31             |
| VIIи       | $COCH_3$            |   | 84,7        | 306<br>(разл.)                     | 14,93           | $C_{20}H_{17}N_5O_7S$ | 14,86             |
| VIIк       | $COC_6H_5$          |   | 97,4        | 300<br>(разл.)                     | 13,41           | $C_{25}H_{19}N_5O_7S$ | 13,13             |
| VIIл       | H                   |   | 99,7        | 276—7                              | 18,41           | $C_{13}H_{11}N_5O_7S$ | 18,37             |
| VIIм       | $COCH_3$            |   | 96,9        | 278—80                             | 16,67           | $C_{15}H_{13}N_5O_8S$ | 16,54             |
| VIIн       | $COC_6H_5$          |   | 98,9        | 288—90                             | 14,61           | $C_{20}H_{15}N_5O_8S$ | 14,43             |
| VIIо       | $CO(CH_2)_{10}CH_3$ |   | 84,0        | 268—9                              | 12,14           | $C_{25}H_{33}N_5O_8S$ | 12,43             |

Примечание. Все соединения кристаллизовали из смеси диметилформамида с этанолом.

Биологические испытания <sup>1</sup> показали, что гидразиды V и гидразоны VII обладают слабо выраженным противотуберкулезным действием. Амиды III по гипогликемической активности оказались в 2 раза менее эффективными, чем бутамид.

#### Экспериментальная часть

**Этиловый эфир 4-(2'-пиридинил)сульфамоилоксаниловой кислоты (Ia).** К 10 г сульфицина в 15 мл пиридина добавляют 6,5 г этоксалихлорида, через 20 мин. разбавляют 5-кратным количеством воды и подкисляют. Осадок фильтруют и сушат. Выход 13 г.

Аналогично получают соединения Iб—г.

**Гидразид 4-N-ацетилсульфамоилоксаниловой кислоты (Va).** К 3,14 г I ( $R = CH_3CO$ ) в 20 мл диметилформамида добавляют 1 г IV в 2 мл диметилформамида, оставляют стоять при комнатной температуре в течение 12 часов, разбавляют водой и подкисляют уксусной кислотой. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход 2,8 г.

**n-Пропиламид 4-N-(2'-тиазолил)сульфамоилоксаниловой кислоты (IIIa).** Смесь 3,55 г I ( $R=2$ -тиазолил) и 1,18 г II ( $R'=n-C_3H_7$ ) в 10 мл диметилформамида оставляют стоять в течение суток при комнатной температуре, разбавляют водой и подкисляют соляной кислотой до  $pH \sim 5,0$ . Выход 3,03 г.

Аналогично получают соединения III б—х.

**5'-Нитрофурфурилиденгидразид 4-сульфамоилоксаниловой кислоты (VIIл).** Смесь 2,58 г V ( $R=H$ ) и 1,41 г 5-нитрофурфуrola [6] в 5 мл диметилформамида нагревают 30 мин. и после охлаждения выливают в воду. Осадок фильтруют, промывают водой и сушат. Выход 3,8 г.

Аналогично получают соединения VIIа—к, VIIм—о.

**ЛИТЕРАТУРА.** 1. Черных В. П., Петюнин П. О. Фармацевтич. ж., 1968, № 4, с. 28. — 2. Петюнин П. А., Черных В. П. Ж. органич. химии, 1967, т. 3, с. 863. — 3. Петюнин П. А., Черных В. П., Валяшко Н. Н., В кн.: Биологически активные соединения М.—Л., 1965, с. 158. — 4. Черных В. П., Петюнин Г. П. Хим.-фарм. ж., 1970, № 10, с. 16. — 5. Петюнин П. А., Калугина З. Г. Ж. общей химии, 1964, т. 34, с. 1255. — 6. Пономарев А. А. Синтезы и реакции фурановых веществ, 1960, с. 79.

<sup>1</sup> Исследования соединений V, VII проводились под руководством члена-корр. АМН СССР проф. Г. Н. Першина, а соединений III — З. С. Спесивцевой, за что авторы выражают им свою искреннюю благодарность.