

# ХИМИКО фармацевтический журнал

«МЕДИЦИНА» МОСКВА · 1970 ·

# АМИДЫ И ГИДРАЗИДЫ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ. XIX. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ ОКСАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

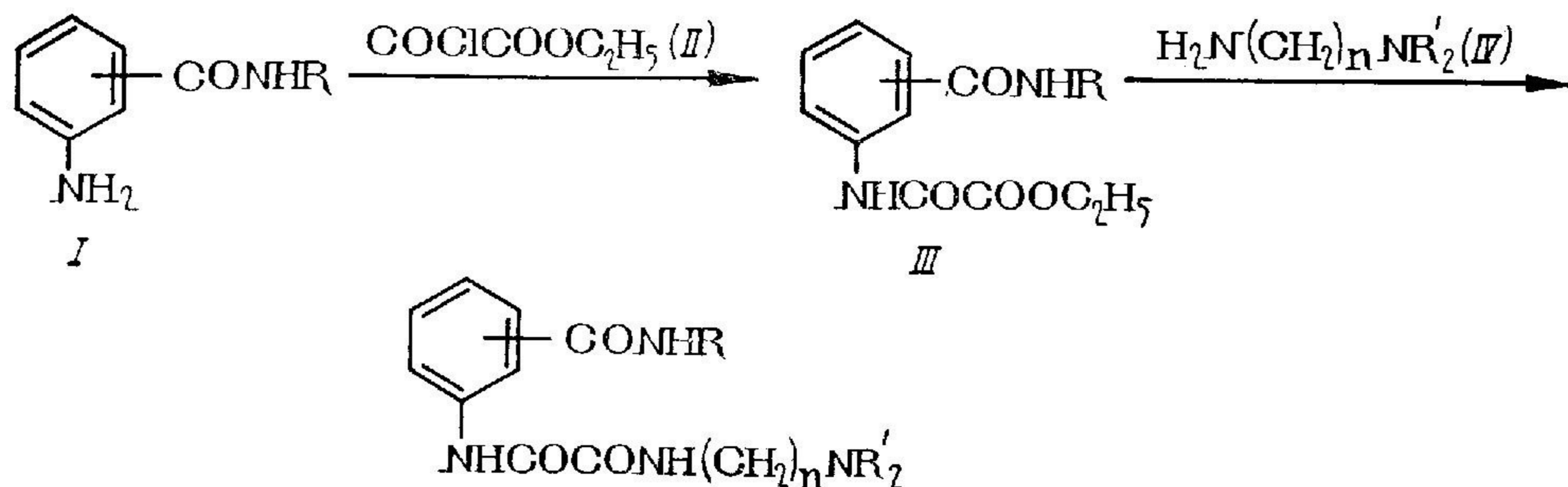
В. П. Черных, Г. П. Петюнин

Харьковский фармацевтический институт

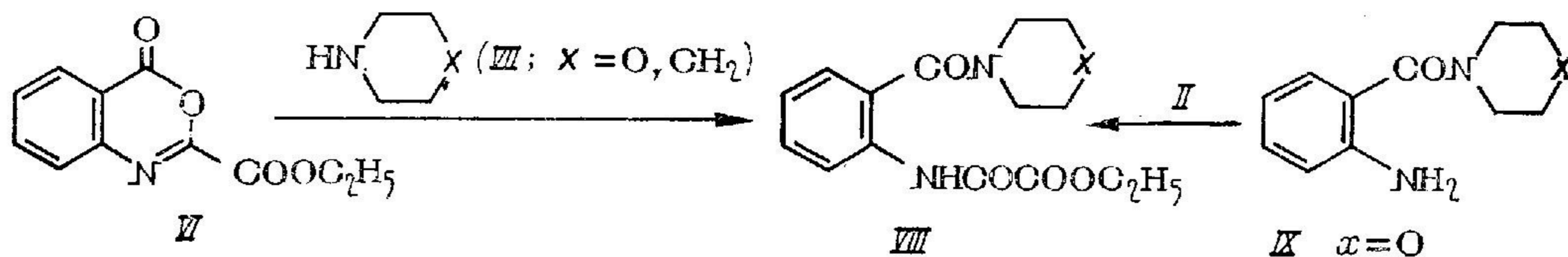
Поступила 25/XII 1969 г.

Ранее [1, 2] было показано, что аминоалкилзамещенные амиды алкокси- и карбалкоксиоксаниловых кислот обладают гипотензивной активностью.

В данной работе осуществлен синтез аминоалкилзамещенных амидов оксаниловых кислот и изучены их биологические свойства:



Исходные арилиды аминокислот (I) получались известными методами [3, 4]. При взаимодействии арилидов I с хлорангидридом моноэтил-оксалата (II) в абсолютном пиридине с выходом до 90% образуются арилиды N-этоксалиламинобензойных кислот (III). Дизамещенные амиды N-этоксалилантраниловой кислоты (VIII) получались при взаимодействии вторичных аминов (VII) с этоксалилантранилом (VI):



Строение соединений VIII было доказано встречным синтезом морфолида N-этоксалилантраниловой кислоты (VIIIa, X = O), который был получен при взаимодействии хлорангидрида II с морфолидом антраниловой кислоты IX, X = O).

Т а б л и ц а

Арил(гетерил)амиды N-этоксалиламинобензойных кислот

Соединение	Положение RNHCO	RNHCO	Выход (в %)	Температура плавления (в градусах), растворитель для кристаллизации — этанол	Найдено N (в %)	Брутто-формула	Вычислено N (в %)
IIIa	3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCO	66,3	167—8	8,83	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8,99
IIIб	4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCO	90,4	211—3	9,07	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8,99
IIIв	2	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCO	68,2	153—4 <sup>1</sup>	7,93	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8,08
IIIг	2	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCO	78,0	152—3	7,05	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	7,16
IIIд	2	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCO	56,4	173—4	8,71	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	8,59
VIIIa	2	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NCO	79,4	165—7	9,31	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	9,14
VIIIб	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NCO	69,4	90—1	9,35	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	9,21

<sup>1</sup> Из ацетона.

Соединения III (табл. 1) — кристаллические вещества, их сложноэфирные группы легко омыляются водными щелочами. При действии на них диаминов (IV) с выходом до 90% получают аминоалкилзамещенные амиды оксаниловых кислот (V, табл. 2). Это кристаллические вещества основного характера, соли и галоидалкилаты которых легко растворяются в воде.

Фармакологические испытания<sup>1</sup> показали, что соли и галоидалкилаты амидов Va—Vк довольно резко, но кратковременно снижают артериальное давление (АД). Йодметилат Vж и гидрохлориды Vд, Vж и Vз в дозах 1—3 мг/кг снижают АД на 70 и 50% соответственно в течение 15 сек. С целью удлинения действия была утяжелена катионная часть молекулы: вместо йодметилата Vг был получен его хлорбензилат. Последний по силе и продолжительности действия превосходит эуфиллин (в дозе 5 мг/кг он снижает АД на 80 мм в течение 10 мин., а эуфиллин — на 34 мм в течение 2—5 мин.) и заслуживает дальнейшего изучения.

### Экспериментальная часть

**Морфолид антраниловой кислоты (IX, X = 0).** Получен при восстановлении морфолида 2-нитробензойной кислоты железными стружками в уксусной кислоте. Выход 47,3%, т. пл. 72°. Найдено, %: N 13,71. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: N 13,59.

**Морфолид N-этоксалилантраниловой кислоты (VIIIa, X=0).** А. К раствору 2,8 г IX в 5 мл абсолютного пиридина прибавляют 1,8 г II, нагрева-

<sup>1</sup> Исследования проводились под руководством проф. Ю. С. Гросмана, за что авторы выражают искреннюю благодарность.

Таблица 2

Аминоалкилзамещенные амиды оксаниловых кислот

Соединение	Положение R <sub>1</sub> NHCO	R <sub>2</sub> NHCO	n	NR <sub>2</sub>	Выход (в %)	Температура плавления (в градусах)	Найдено N (% в)	Брутто-формула	Вычислено N (% в)	Хлор-гидрат	Йодметилат	температура плавления (в градусах)		
Va	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCO	}	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	91,6	200—2 (из этанола)	15,85	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	15,79	221	—	—		
Vб	3	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCO			90,2	228 (из диметилформамида)	15,93	228 (из диметилформамида)	15,93	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	15,79	177	—	—
Vв	4	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCO			89,0	270 (из диметилформамида)	15,97	270 (из диметилформамида)	15,97	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	15,79	212	—	—
Vг <sup>1</sup>		2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCO			62,2	186—7 (из этанола)	15,31	186—7 (из этанола)	15,31	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	15,20	155	—	259 <sup>2</sup>
Vд	}	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCO	}	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	98,0	205—6 (из диметилформамида)	14,63	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> CIN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	14,41	216—7	—	232		
Ve		2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCO			93,3	196—7 <sup>2</sup> (из диметилформамида)	13,07	196—7 <sup>2</sup> (из диметилформамида)	13,07	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	12,92	216—7	—	225
Vж	}	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCO	}	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	87,0	153—4 (из этанола)	14,32	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	14,11	192—3	—	209		
Vз		2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCO			84,5	166—7 (из этанола)	12,36	166—7 (из этанола)	12,36	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	12,13	153	—	258
Vи	}	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NCO	}	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	84,6	189—90 (из ацетона)	16,31	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	16,10	170	—	—		
Vк		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NCO			62,2		10,97		10,97	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sup>2</sup>	10,80	—	—	168—9 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Хлорбензилат, т. пл. 230° (разл.).

<sup>2</sup> Метилбензолсульфонат.

ют до 60°, охлаждают, разбавляют 20 мл воды и подкисляют соляной кислотой (1:1). Осадок отфильтровывают и кристаллизуют. Выход 2,4 г (57,8%).

Б. К взвеси 6,5 г VI в 6 мл диметилформаида прибавляют 2,6 г VII (X = 0). Наблюдается разогревание и растворение VI. Кипятят 30 мин., охлаждают и разбавляют 30 мл воды. Выделившееся масло быстро закристаллизовывается, и его отфильтровывают. Выход 7,3 г.

Смешанная проба обоих образцов не показала депрессии температуры плавления.

**γ-Морфолинопропиламид 2-о-толуидидооксаниловой кислоты (Vз).** 3,85 г IIIд и 1,87 г (10% избыток) γ-морфолинопропиламида в 10 мл диметилформаида нагревают 20 мин. на водяной бане, выдерживают 3 часа при комнатной температуре, разбавляют 10 мл воды, осадок отфильтровывают и кристаллизуют. Выход 3,3 г. Аналогично получают амиды Va—Vж, V и Vк.

**Гидрохлорид** получают при сливании спиртовых растворов Vз и хлористого водорода.

**Йодметилат** получают при стоянии ацетонового раствора Vз с избытком йодистого метила.

**Хлорбензилат (Vг).** 3,36 г Vг нагревают с 1,38 г хлористого бензила в 10 мл этанола до исчезновения щелочной среды (около 2 часов). Охлаждают, осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Выход 4,1 г (94,8%). Найдено, %: N 13,44. C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: N 13,21.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Петюнин П. А., Разуваева В. П., Петюнин Г. П. Хим.-фарм. ж., 1967, № 12, с. 7.— 2. Петюнин П. А., Петюнин Г. П. Там же, 1968, № 4, с. 16.— 3. Петюнин П. А., Кожевников Ю. В. Ж. общей химии, 1960, т. 30, с. 2453.— 4. Радионов В. М., Богословский Б. М., Федорова А. М. Лабораторное руководство по химии промежуточных продуктов и красителей. М., 1948, с. 27.