ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1993. — № 9. — С. 1223—1226

И. В. Украинец, С. Г. Таран, П. А. Безуглый,
С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. А. Марусенко

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

18*. СИНТЕЗ И АНТИТИРЕОИДНАЯ АКТИВНОСТЬ 1-R-2-ОКСО-3-(4-ОКСО-3Н-ХИНАЗОЛИН-2-ИЛ)-4-ГИДРОКСИХИНОЛИНОВ

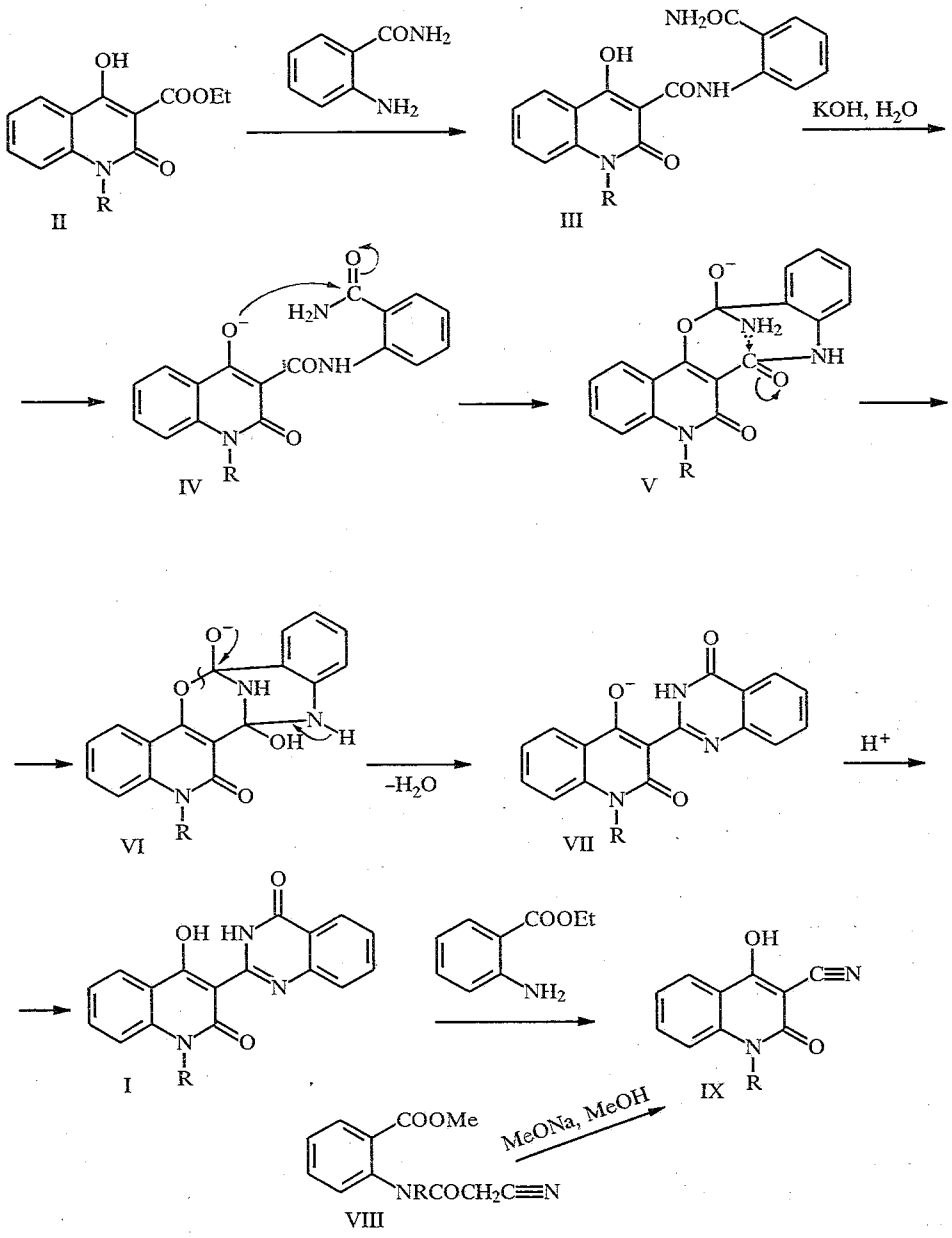
Предложены препаративные методы синтеза 1-R-2-оксо-3-(4-оксо-3Н-хиназолин-2-ил)-4-гидроксихинолинов на основе этиловых эфиров или нитрилов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот и антраниламида или этилантранилата соответственно, изучена антитиреоидная активность синтезированных соединений.

Продолжая ранние исследования [2] по созданию потенциальных антитиреоидных средств на основе двузвенных ансамблей гетероциклов, содержащих в качестве одного из структурных фрагментов 2-оксо-4-гидроксихинолиновую систему, мы провели синтез и изучение биологических свойств 1-R-2-оксо-3-(4-оксо-3Н-хиназолин-2-ил)-4-гидроксихинолинов I.

В результате взаимодействия этиловых эфиров соответствующих хинолин-3-карбоновых кислот II с антраниламидом в условиях термолиза с высокими выходами были получены 2-карбамиланилиды 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот III. Как известно [3], амиды или анилиды N-ацилантраниловых кислот путем циклодегидратации могут быть легко превращены в 2-замещенные хиназолоны-4. В качестве дегидратирующих агентов при этом используются хлорангидриды органических и неорганических кислот, полифосфорная и муравьиная кислоты, пятиокись фосфора, ортоэфиры, но чаще — уксусный ангидрид. Тем не менее после продолжительного (6...7 ч) кипячения 2-карбамиланилидов III в уксусном ангидриде вместо ожидаемых хиназолонов I или их 4-О-ацетильных производных были выделены исходные соединения. После обработки этих соединений водными растворами щелочей хиназолоны I получены практически с количественным выходом. Данное обстоятельство позволяет сделать вывод, что катализируемая основаниями реакция циклизации 2-карбамиланилидов III, очевидно, включает внутримолекулярную нуклеофильную атаку фенолят-анионом IV карбонильной группы терминального амидного фрагмента. Образующиеся при этом 8-членные циклические соединения V, претерпевая повторную внутримолекулярную циклизацию, превращаются в конечном итоге в анионы VII, подкисление которых приводит к хиназолонам I.

Альтернативным методом синтеза хиназолонов I является конденсация алкилантранилатов с 2-оксо-3-циан-4-гидроксихинолинами IX, получаемыми, в свою очередь, из 2-карбометоксицианацетанилидов VIII по Дикману. Преимуществом этого способа является формирование хиназолонового цикла в одну стадию. Однако практически это преимущество реализуется только в синтезе хиназолона Ia, поскольку в случае 1-алкилзамещенных производных Iб,в возникают трудности при получении соответствующих исходных цианацетанилидов VIII.

* Сообщение 17 см. [1].



I – III а R = H, б R = Me, в R = Et

Фармакологическому скринингу на выявление антитиреоидных свойств были подвергнуты как сами хиназолоны I, так и их синтетические предшественники — анилиды III. Как показали результаты исследований, проведенных аналогично [4], выраженное снижение концентрации трийодтиронина (T_3) в сыворотке крови экспериментальных животных, сопоставимое с активностью мерказолила [5], вызывает внутрижелудочное введение в дозе 10 мг/кг 2-карбамиланилидов III. Все соединения снижают уровень другого тиреоидного гормона — тироксина (T_4), однако более выражен этот эффект у хиназолонов I, в частности у 1Н-производного Ia, который по этому показателю превосходит препарат сравнения.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °С	ИК спектры, $см^{-1}$ C=O, C=N	Спектры ПМР*, δ, м. д.			Выход, %
				OH 1H, с	$H_{аром}$, м	R	
Ia	$C_{17}H_{11}N_3O_3$	338...340	1700, 1632	16,02	8,17...7,04 (8H)	11,33 (1H, с, NH)	96
Iб	$C_{18}H_{13}N_3O_3$	282...284	1693, 1635	16,00	8,23...7,21 (8H)	3,62 (3H, с, CH_3)	96
Iв	$C_{19}H_{15}N_3O_3$	244...246	1689, 1634	15,92	8,22...7,18 (8H)	4,27 (2H, к, CH_2) 1,29 (3H, т, CH_3)	95
IIIa	$C_{17}H_{13}N_3O_4$	276...278	1651, 1628	16,54	8,49...7,15 (10H)**	11,83 (1H, с, NH)	97
IIIб	$C_{18}H_{15}N_3O_4$	232...234	1646, 1629	16,78	8,45...7,11 (10H)**	3,65 (3H, с, CH_3)	98
IIIв	$C_{19}H_{17}N_3O_4$	261...263	1645, 1627	16,50	8,49...7,13 (10H)**	4,35 (2H, к, CH_2) 1,30 (3H, т, CH_3)	96

* Сигналы протонов групп NH хиназолонового цикла соединений Ia-в имеют вид уширенного синглета в области 14,85...14,81; сигналы протонов групп NH анилидного остатка соединений IIIa-в — вид синглета в области 12,95...12,81 м. д.

** Сигналы протонов группы NH_2 проявляются в этой же области.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на приборе Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP 100 SY в ДМСО-D_6, внутренний стандарт ТМС.

Данные элементного анализа на C, H и N соответствуют вычисленным.

Этиловые эфиры 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот IIa—в получены по описанным ранее методикам [6].

Общая методика получения 1-R-2-оксо-3-(4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)-4-гидроксихинолинов I. А. Смесь соответствующего 2-карбамиланилида III (0,01 моль) и 30 мл 10% водного раствора KOH кипятят с обратным холодильником 2,5...3 ч. Охлаждают и подкисляют HCl до pH 4. Выделившийся осадок хиназолона I отфильтровывают, промывают водой, высушивают, перекристаллизовывают из ДМФА.

Б. Смесь 1,86 г (0,01 моль) нитрила IX и 5 мл этилантранилата кипятят с обратным холодильником 30 мин, охлаждают и прибавляют 20 мл гексана. Осадок хиназолона Ia отфильтровывают, промывают гексаном, высушивают. Выход 2,80 г (92%).

Смешанная проба с хиназолоном Ia, полученным по способу А, не дает депрессии температуры плавления, ИК спектры их идентичны.

Общая методика получения 2-карбамиланилидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот (III). Смесь 0,01 моль соответствующего этилового эфира I и 1,36 г (0,01 моль) антраниламида выдерживают при 150 °С в течение 10...15 мин, охлаждают, прибавляют 20 мл спирта и тщательно растирают. Осадок 2-карбамиланилида III отфильтровывают, промывают спиртом и высушивают. Перекристаллизовывают из ДМФА.

2-Карбометоксицианацетанилид (VIII, $C_{11}H_{10}N_2O_3$). Смесь 1,51 г (0,01 моль) циануксусного эфира выдерживают при 160...170 °С в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают, остаток растирают с 20 мл гексана. Осадок анилида VIII отфильтровывают, промывают гексаном и высушивают. Выход 1,32 г (61%). $T_{пл}$ 110...111 °С (этанол). ИК спектр: 3319 (NH), 2260 (C≡N), 1700 (C=O), 1683 (C=O), 1608 $см^{-1}$ (C=C). Спектр ПМР: 10,69 (1H, с, NH), 8,06 (1H, д. д, J = 8,4 и 1,5 Гц, 3-H), 7,90 (1H, д. д, J = 8,0 и 1,6 Гц, 6-H), 7,63 (1H, т. д, J = 8,0 и 1,9 Гц, 5-H), 7,26 (1H, т. д, J = 7,0 и 1,5 Гц, 4-H), 4,05 (2H, с, CH_2), 3,86 м. д. (3H, с, CH_3).

1H-2-оксо-3-циан-4-гидроксихинолин (IX, $C_{10}H_6N_2O_2$). К раствору 2,18 г (0,01 моль) 2-карбометоксицианацетанилида VIII в 5 мл абсолютного метанола прибавляют раствор метилата натрия [из 0,46 г (0,02 моль) металлического натрия и 5 мл метанола] и оставляют на 10 ч при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси прибавляют 50 мл воды и подкисляют HCl до

pH 4. Выделившийся осадок нитрила IX отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 1,71 г (92%). $T_{пл}$ 286...288 °С (этанол); по данным [7] $T_{пл}$ 292...295 °С, по данным [8] $T_{пл}$ 189 °С. ИК спектр: 3440 (OH), 2239 (C≡N), 1642 (C=O), 1599 $см^{-1}$ (C=C). Спектр ПМР: 11,73 (1H, с, NH), 8,03 (1H, д. д, J = 8,0 и 1,6 Гц, 5-H), 7,64 (1H, т. д, J = 7,8 и 1,6 Гц, 7-H), 7,30 (1H, д, J = 8,2 Гц, 8-H), 7,23 м. д. (1H, т. д, J = 7,0 и 1,2 Гц, 6-H).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Украинец И. В., Таран С. Г., Безуглый П. А., Евтифеева О. А.* // ХГС. — 1993. —№9. — С. 1219.
2. *Украинец И. В., Безуглый П. А., Горохова О. В., Трескач В. И., Туров А. В.* // ХГС. — 1993. — № 1. — С. 105.
3. *Безуглый П. А., Украинец И. В., Трескач В. И., Георгиянц В. А.* / Харьков. гос. фармац. ин- т. — Харьков, 1989. — Деп. в УкрНИИНТИ 21.09.89, № 2066-Ук 89.
4. *Кабак Я. М.* Практикум по эндокринологии. — М.: Изд-во МГУ, 1968. — 275 с.
5. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1988. — Т. 1. — С. 546.
6. *Украинец И. В., Безуглый П. А., Трескач В. И., Туров А. В., Слободзян С. В.* // ХГС. — 1992. — № 5. — С. 636.
7. *Coutts R. T., Wiblerley D. G.* // J. Chem. Soc. — 1962. — N 6. — P. 2518.
8. *Khalifa M. A. E., Zayed E. M., Mohamed M. H., Elnagdi M. H.* // Indian J. Chem. — 1983. — Vol. 22B. — P. 552.

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002

Поступило в редакцию 21.06.93