

И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Е. А. Таран,
Джарадат Нидаль Амин, И. Ю. Петухова

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

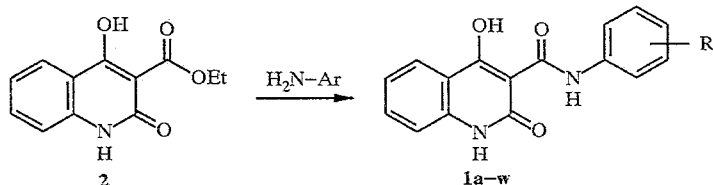
40*. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНИЛИДОВ 1Н-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Предложен улучшенный метод получения анилидов 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты. Приведены результаты изучения антитиреодной и противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: аниlid, карбостирил, 4-оксихинолон-2, антитиреодная активность, противотуберкулезное действие.

При изучении влияния 3-(бензимидазол-2-ил)- [2, 3] и 3-(4-оксо-3Н-хиназолин-2-ил)- [4] 1-*R*-2-оксо-4-гидроксихинолинов на функцию щитовидной железы установлено, что в ряде случаев высокую антитиреодную активность проявляют синтетические предшественники указанных 3-гетерилзамещенных 2-оксо-4-гидроксихинолинов, т. е. соответственно 2-амино- и 2-карбамиланилиды. Выраженное антитиреодное действие оказывают также алкил- и арилалкиламида 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты [5]. Логическим продолжением поиска потенциальных антитиреодных средств в изучаемом ряду соединений является синтез и исследование биологических свойств анилидов 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (1).

Из всех предложенных нами ранее [6] вариантов синтеза алкиламидами 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты ни один, к сожалению, не подходит для получения анилидов 1. В то же время термолиз смеси эфира 2 и соответствующего амина, использованный в синтезе гетериламидов 1-*R*-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот [7, 8], позволяет легко получать целевые анилиды 1 (таблица) с высокими выходами. Лучшие результаты дает проведение такой реакции в присутствии небольшого количества ДМФА. Эта модификация, с одной стороны, обеспечивает лучшее перемешивание реагентов, а с другой — предотвращает местные перегревы реакционной смеси и, как следствие, повышает чистоту конечного продукта.



1 a R = H, b R = 2-Me, c R = 3-Me, d R = 4-Me, e R = 2,4-Me₂, f R = 2-OMe, g R = 3-OMe, h R = 4-OMe, i R = 2-OH, j R = 2-F, k R = 3-F, l R = 4-F, m R = 2-CF₃, n R = 3-CF₃, o R = 2-Cl, p R = 3-Cl, q R = 4-Cl, r R = 2,4-Cl₂, s R = 2-OMe-5-Cl, t R = 2-Br, u R = 4-Br, v R = 3-I, w R = 4-I

* Сообщение 39 см. [1].

Анилиды 1Н-2-оксо-4-гидроксиинолин-3-карбоновой кислоты 1a-w

| Со-единение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °С (ДМФА) | Спектры ЯМР ¹ Н, δ, м.д. | | | | | Выход, % |
|-------------|--|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------|----------|
| | | С | Н | Н | | ОН (1H, c) | NH в Ht (1H, c) | CONH (1H, c) | H _{аром} , м | R | |
| 1a | C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃ | <u>68.45</u> 68.57 | <u>4.39</u> 4.32 | <u>9.91</u> 9.99 | 298–303 | 16.34 | 12.57 | 11.87 | 8.20–6.90 (9H) | — | 98 |
| 1b | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ | <u>69.44</u> 69.38 | <u>4.84</u> 4.79 | <u>9.50</u> 9.52 | 307–309 | 16.53 | 12.45 | 11.84 | 8.30–7.20 (8H) | 2.36 (3H, c, Me) | 94 |
| 1c | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ | <u>69.31</u> 69.38 | <u>4.70</u> 4.79 | <u>9.47</u> 9.52 | 282–283 | 16.44 | 12.57 | 11.97 | 8.10–6.70 (8H) | 3.33 (3H, c, Me) | 90 |
| 1d | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ | <u>69.32</u> 69.38 | <u>4.86</u> 4.79 | <u>9.59</u> 9.52 | 312–314 | 16.25 | 12.45 | 11.73 | 8.25–6.70 (8H) | 2.29 (3H, c, Me) | 95 |
| 1e | C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ | <u>70.17</u> 70.12 | <u>5.29</u> 5.23 | <u>9.16</u> 9.09 | 305–307 | 16.66 | 12.42 | 12.03 | 8.10–7.00 (7H) | 2.31 (3H, c, Me); 2.26 (3H, c, Me) | 95 |
| 1f | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ | <u>65.75</u> 65.80 | <u>4.67</u> 4.55 | <u>9.10</u> 9.03 | 285–287 | 16.58 | 12.76 | 11.94 | 8.40–6.80 (8H) | 3.90 (3H, c, OMe) | 94 |
| 1g | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ | <u>65.88</u> 65.80 | <u>4.63</u> 4.55 | <u>9.08</u> 9.03 | 238–240 | 16.34 | 12.61 | 11.95 | 8.20–6.65 (8H) | 3.79 (3H, c, OMe) | 93 |
| 1h | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ | <u>65.86</u> 65.80 | <u>4.46</u> 4.55 | <u>9.06</u> 9.03 | 309–311 | 16.30 | 12.42 | 11.93 | 8.00–6.80 (8H) | 3.75 (3H, c, OMe) | 96 |
| 1i | C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₄ | <u>64.77</u> 64.86 | <u>4.14</u> 4.08 | <u>9.52</u> 9.45 | 291–293 | 16.78 | 12.61 | 11.90 | 8.35–6.70 (8H) | 10.16 (1H, c, OH) | 90 |
| 1j | C ₁₆ H ₁₁ FN ₂ O ₃ | <u>64.36</u> 64.43 | <u>3.79</u> 3.72 | <u>9.46</u> 9.39 | 214–216 | 16.27 | 12.33 | 11.94 | 8.23–6.77 (8H) | — | 88 |

| | | | | | | | | | | | |
|----|---|-----------------------|---------------------|---------------------|---------|-------|-------|-------|-------------------|------------------|----|
| 1k | C ₁₆ H ₁₁ FN ₂ O ₃ | <u>64.48</u> 64.43 | <u>3.80</u> 3.72 | <u>9.44</u> 9.39 | 218–220 | 16.34 | 12.84 | 11.89 | 8.20–6.64 (8H) | — | 91 |
| 1l | C ₁₆ H ₁₁ FN ₂ O ₃ | <u>64.54</u> 64.43 | <u>3.65</u> 3.72 | <u>9.31</u> 9.39 | 230–232 | 16.09 | 12.90 | 1.87 | 8.19–6.70 (8H) | — | 95 |
| 1m | C ₁₇ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ | <u>58.66</u> 58.63 | <u>3.25</u> 3.18 | <u>8.08</u> 8.04 | 199–201 | 16.77 | 12.65 | 11.92 | 8.33–6.78 (8H) | — | 83 |
| 1n | C ₁₇ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ | <u>58.61</u> 58.63 | <u>3.28</u> 3.18 | <u>8.07</u> 8.04 | 220–222 | 16.68 | 12.71 | 11.95 | 8.30–6.76 (8H) | — | 86 |
| 1o | C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ | <u>61.12</u> 61.06 | <u>3.47</u> 3.52 | <u>8.92</u> 8.90 | 328–330 | 16.08 | 12.92 | 11.85 | 8.40–6.50 (8H) | — | 97 |
| 1p | C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ | <u>61.15</u> 61.06 | <u>3.59</u> 3.52 | <u>8.85</u> 8.90 | 216–218 | 16.15 | 12.68 | 11.90 | 8.24–7.07 (8H) | — | 95 |
| 1q | C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ | <u>61.10</u> 61.06 | <u>3.58</u> 3.52 | <u>8.97</u> 8.90 | 334–335 | 16.24 | 12.66 | 11.88 | 8.20–7.10 (8H) | — | 97 |
| 1r | C ₁₆ H ₁₀ C ₁₂ N ₂ O ₃ | <u>55.08</u> 55.04 | <u>2.94</u> 2.89 | <u>8.07</u> 8.02 | 337–339 | 15.34 | 12.97 | 11.80 | 8.45–6.75 (7H) | — | 93 |
| 1s | C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ | <u>59.16</u> 59.23 | <u>3.87</u> 3.80 | <u>8.19</u> 8.13 | 210–211 | 16.08 | 12.68 | 11.80 | 8.23–7.13 (7H) | 3.91 (3H, c, Me) | 98 |
| 1t | C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ | <u>53.58</u> 53.50 | <u>3.13</u> 3.09 | <u>7.77</u> 7.80 | 312–313 | 16.14 | 12.78 | 11.74 | 8.40–6.30 (8H) | — | 94 |
| 1u | C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ | <u>53.59</u> 53.50 | <u>3.14</u> 3.09 | <u>7.86</u> 7.80 | 321–323 | 16.02 | 12.67 | 11.89 | 8.10–7.15 (8H) | — | 91 |
| 1v | C ₁₆ H ₁₁ IN ₂ O ₃ | <u>47.25</u> 47.31 | <u>2.78</u> 2.73 | <u>6.99</u> 6.90 | 320–322 | 16.08 | 12.66 | 11.91 | 8.20–7.15 (8H) | — | 90 |
| 1w | C ₁₆ H ₁₁ IN ₂ O ₃ | <u>47.38</u> 47.31 | <u>2.66</u> 2.73 | <u>6.97</u> 6.90 | 325–327 | 16.20 | 12.67 | 11.96 | 8.15–7.20 (8H) | — | 89 |

Анализ результатов исследования влияния амидов **1** на функцию щитовидной железы, проведенного по известным методикам [9, 10], показал, что из всей группы синтезированных веществ внимания заслуживает только 2-хлоранилид 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (**1o**), который по антитиреоидной активности практически не уступает мерказолилу, причем, по данным гистологических исследований, механизм действия этих веществ — стимуляция щитовидной железы — также аналогичен. Противотуберкулезная активность амидов **1** изучена *in vitro* известным методом [11, 12]. При этом установлено, что только анилиды **1j**, **p**, **ц**, **v** в концентрации 12 мкг/мл вызывают заметное (9–54 %) торможение роста *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС.

Общая методика получения анилидов 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (**1**). Смесь 2.33 г (0.01 моль) этилового эфира 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (**2**), 0.01 моль соответствующего анилина и 2 мл ДМФА тщательно перемешивают и выдерживают на металлической бане при 180–190 °С 10 мин. Охлаждают, добавляют 20 мл этилового спирта, перемешивают, осадок отфильтровывают и промывают на воронке спиртом. Остаток кристаллизуют из ДМФА (табл.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, Джарадат Нидаль Амин, О. В. Шишкин, *ХГС*, № 1, 64 (2000).
2. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, О. В. Горохова, В. И. Трескач, А. В. Туров, *ХГС*, № 1, 105 (1993).
3. П. О. Безуглый, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, І. В. Українець, О. І. Бриндак, Л. М. Вороніна, В. М. Кравченко, А. В. Кравченко, *Вісник фарм.* № 1–2, 109 (1996).
4. И. В. Украинец, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, *ХГС*, № 9, 1223 (1993).
5. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, П. О. Безуглый, Н. А. Марусенко, В. Й. Трескач, *Фармац. журн.*, № 6, 54 (1995).
6. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, А. В. Туров, *ХГС*, № 5, 640 (1992).
7. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. А. Евтифесва, А. В. Туров, *ХГС*, № 8, 1101 (1993).
8. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, А. В. Туров, *ХГС*, № 10, 1397 (1994).
9. Я. М. Кабак, *Практикум по эндокринологии*, Изд-во МГУ, Москва, 1968.
10. Т. И. Бонашевская, Н. Н. Беляева, Н. Б. Кумпан, Л. В. Панасюк, *Морфофункциональные исследования в гигиене*, Медицина, Москва, 1984.
11. K. S. Collins, S. G. Franzblau, *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 41, 1004 (1997).
12. C. B. Inderleid, M. Salfinger, *Antimycobact. Agents and Susceptibility Tests: Mycobacteria*, in *Manual of Clinical Microbiology*, Ed. Murray P.R., Baron E.J., Tenover F.C., Tenover R.H., ASM Press, Washington, 1995.

Национальная фармацевтическая академия Украины,
Харьков 310002
e-mail: igor@uiv.kharkov.ua

Поступило в редакцию 28.04.99