

И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. Л. Кодолова,
О. В. Горохова, В. Н. Кравченко

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

35*. СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИТИРЕОИДНЫХ СВОЙСТВ 1Н-2-ОКСО-3-(КУМАРИН-3-ИЛ)-4-ГИДРОКСИХИНОЛИНОВ

Метиловый эфир 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты конденсируется в пиридине с салициловыми альдегидами в 1Н-2-оксо-3-(кумарин-3-ил)-4-гидроксихинолины. Приведены результаты изучения влияния синтезированных соединений на функцию щитовидной железы.

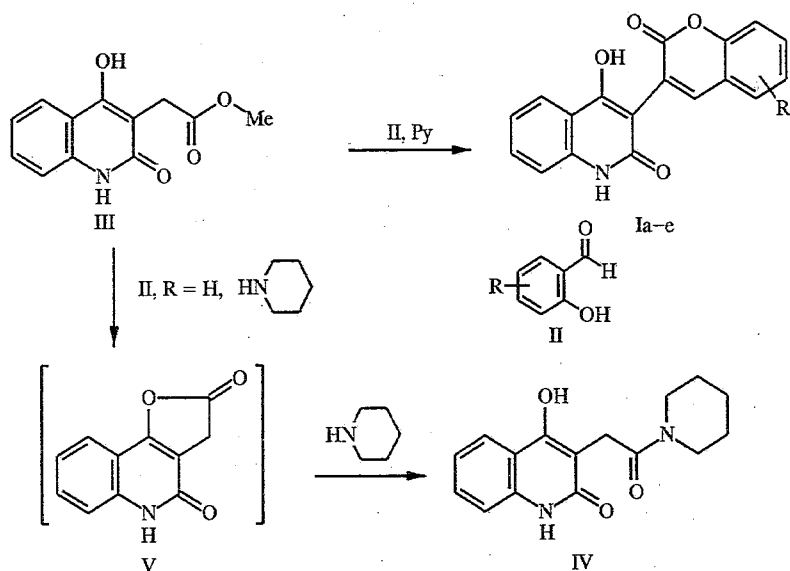
В современных условиях стало уже оправданным [2], что после выявления биологической активности того или иного вещества, как правило, следует цикл работ по синтезу многочисленных аналогов родоначальной структуры. Фрагментом именно такого исследования и является данное сообщение, цель которого — продолжение поиска потенциальных антитиреоидных лекарственных препаратов в ряду структурных аналогов 1Н-2-оксо-3-(бензимидазол-2-ил)-4-гидроксихинолина [3, 4] путем замены ядра бензимидазола другими гетероциклами, в данном случае — кумаринами.

Обычный путь получения кумаринов — хорошо известное под названием конденсации Кневенагеля взаимодействие метиленактивных соединений с салициловыми альдегидами в присутствии относительно слабых оснований, чаще всего пиперидина, с последующим самопроизвольным замыканием бензопиранового цикла [5]. Легкость протекания таких реакций предопределила синтез целевых 1Н-2-оксо-3-(кумарин-3-ил)-4-гидроксихинолинов (I) конденсацией салициловых альдегидов (II) с метиловым эфиром 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (III) в качестве метиленактивной компоненты. Учитывая выраженные кислотные свойства 4-оксигрупп в 2-оксо-4-гидроксихинолинах [6], традиционный путь синтеза кумаринов, предполагающий использование каталитических количеств пиперидина [7], несколько модифицирован нами. Однако проведение реакции в пиперидине в качестве основного катализатора и одновременно растворителя неожиданно привело к пиперидиламиду 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (IV). Прямое амидирование эфира III вторичным амином маловероятно. Поэтому полученный результат, очевидно, можно объяснить циклизацией эфира III в условиях синтеза в ангидрид V, который, в свою очередь, легко ацилирует пиперидин с образованием полученного амида IV. Из сказанного следует, что положительного результата можно ожидать лишь в случае замены пиперидина основанием, исключающим возможность амидирования. Действительно, в пиридине эфир III конденсируется с салициловыми альдегидами в 1Н-2-оксо-3-(кумарин-3-ил)-4-гидроксихинолины I без каких-либо осложнений (табл. 1), хотя, не исключено, что и в данном случае реакция проходит через стадию образования соединения V.

Изучение влияния синтезированных соединений на функцию щитовидной железы проведено путем определения тиреоидных гормонов — трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄) — в сыворотке крови опытных животных. Антитиреоидные препараты, как известно, в зависимости от механизма их действия могут активировать либо тормозить функциональ-

* Сообщение 34 см. [1].

ную активность щитовидной железы, в результате чего по отдельным показателям иногда довольно сложно оценить и сравнить ее состояние. Поэтому для более тонкой оценки функционального состояния щитовидной железы нами также использованы коэффициенты функциональной активности (коэффициент активации $K_a = h/d \cdot 10^{-2}$ и коэффициент торможения $K_t = d/h$), объединяющие такие показатели, как диаметр фолликула (d) и высота (h) фолликулярных клеток. Указанные коэффициенты наиболее эффективны и показательны при оценке функционального состояния щитовидной железы. Их сравнение с контрольными позволяет судить о степени антитиреоидного действия. Анализ полученных экспериментальных данных, представленных в табл. 2, показывает, что из всех кумарин-хинолинов только галоидзамещенные производные Ig,d снижают содержание трийодтиронина (Тз) на уровне мерказолила. Однако по другим показателям они значительно уступают препарату сравнения. Практически не влияет на функцию щитовидной железы и метиловый эфир 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты III, а ее пиперидиламид IV по уровню снижения тиреоидных гормонов существенно превосходит по активности мерказолил. Примечательно и то, что струмогенный эффект (увеличение относительной массы щитовидной железы по сравнению с контрольными данными) этого соединения менее выражен, чем у мерказолила.



I, II а R = H, б R = 6-OMe, в R = 7-N(Et)₂, г R = 6-Cl, д R = 6-Br, е R = 5,6-бензо

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС.

Метиловый эфир 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (III) синтезирован по методике работы [8]. Фармакологические исследования проведены по известным методикам [3, 9].

Общая методика получения 1Н-2-оксо-3-(кумарин-3-ил)-4-гидроксихинолинов (Ia—e). Смесь 2,33 г (0,01 моль) эфира III и 0,01 моль соответствующего салицилового альдегида II в 15 мл пиридина кипятят 5 ч. Охлаждают, разбавляют водой, подкисляют раствором HCl (1 : 1) до pH ~4 (в случае кумарин-хинолина Ib реакционную смесь нейтрализуют уксусной кислотой). Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают.

Пиперидиламид 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (IV). К раствору 2,33 г (0,01 моль) эфира III в 15 мл пиперидина прибавляют 1,22 г (0,01 моль) салицилового

Характеристики кумарин-хинолинов Ia—e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				$T_{пл}, ^\circ C^*$ (ДМФА)	Спектр ПМР, δ , м. д.				Выход, %
		C	H	N	Cl/Br		NH (1H, c)	OH (1H, c)	Наром (м)	R	
Ia	$C_{18}H_{11}NO_4$	<u>70,76</u> 70,82	<u>3,60</u> 3,63	<u>4,64</u> 4,59	—	352...354	11,33	10,53	8,01...7,07 (9H)	—	92
Iб	$C_{19}H_{13}NO_5$	<u>68,14</u> 68,06	<u>3,90</u> 3,91	<u>4,16</u> 4,18	—	337...339	11,33	10,49	8,00...7,09 (8H)	3,83 (3H, c, OCH ₃)	94
Iв	$C_{22}H_{20}N_2O_4$	<u>70,13</u> 70,20	<u>5,28</u> 5,36	<u>7,51</u> 7,44	—	296...298	11,18	10,27	7,96...6,54 (8H)	3,47 (4H, κ, CH ₂); 1,17 (6H, τ, CH ₃)	81
Iг	$C_{18}H_{10}ClNO_4$	<u>63,60</u> 63,64	<u>2,96</u> 2,97	<u>4,14</u> 4,12	<u>10,41</u> 10,44	348...350	11,53	10,74	7,99...7,10 (8H)	—	87
Id	$C_{18}H_{10}BrNO_4$	<u>56,33</u> 56,27	<u>2,60</u> 2,62	<u>3,64</u> 3,65	<u>20,87</u> 20,80	357...359	11,54	10,75	8,03...7,11 (8H)	—	90
Ie	$C_{22}H_{13}NO_4$	<u>74,43</u> 74,36	<u>3,74</u> 3,69	<u>3,92</u> 3,94	—	369...371	11,35	10,48	8,79...7,12 (11H)	—	76

* Все соединения плавятся с разложением.

Влияние синтезированных соединений на функцию щитовидной железы

Соединение	Концентрация тиреоидных гормонов, нмоль/л		Диаметр фолликулов, мкм	Высота фолликулярного эпителия, мкм	K_T	K_a	Относительная масса щитовидной железы ($M \times 10^{-5}$)
	T_3	T_4					
Ia	$3,31 \pm 0,27$	$239,00 \pm 25,61$	$4,50 \pm 0,21$	$0,67 \pm 0,03$	$6,71 \pm 0,24$	$14,80 \pm 0,23$	$9,70 \pm 0,71$
Iб	$2,32 \pm 0,45$	$206,40 \pm 25,89$	$4,41 \pm 0,22$	$0,74 \pm 0,04$	$5,94 \pm 0,27$	$16,81 \pm 0,29$	$12,50 \pm 1,55$
Iв	$1,46 \pm 0,35$	$117,08 \pm 28,84$	$4,37 \pm 0,18$	$0,78 \pm 0,02$	$5,60 \pm 0,11$	$17,80 \pm 0,16$	$9,32 \pm 1,18$
Iг	$0,92 \pm 0,23$	$120,52 \pm 14,11$	$4,70 \pm 0,31$	$0,86 \pm 0,03$	$5,42 \pm 0,40$	$18,29 \pm 0,48$	$13,30 \pm 0,08$
Id	$1,03 \pm 0,21$	$124,61 \pm 13,14$	$4,66 \pm 0,33$	$0,81 \pm 0,02$	$5,75 \pm 0,36$	$17,38 \pm 0,39$	$12,94 \pm 1,19$
Ie	$3,51 \pm 0,11$	$143,96 \pm 4,94$	$4,00 \pm 0,18$	$0,55 \pm 0,02$	$7,27 \pm 0,14$	$13,70 \pm 0,17$	$10,70 \pm 1,09$
III	$2,19 \pm 0,36$	$133,42 \pm 22,23$	$4,72 \pm 0,29$	$0,82 \pm 0,04$	$5,73 \pm 0,21$	$17,40 \pm 0,27$	$14,70 \pm 2,99$
IV	$0,39 \pm 0,08$	$34,97 \pm 6,99$	$4,48 \pm 0,59$	$0,96 \pm 0,04$	$4,66 \pm 0,58$	$21,40 \pm 0,67$	$12,20 \pm 2,03$
Мерказолил	$0,92 \pm 0,20$	$75,00 \pm 4,84$	$4,64 \pm 0,23$	$1,47 \pm 0,09$	$3,15 \pm 0,16$	$31,70 \pm 0,71$	$16,66 \pm 1,13$
Контроль	$2,04 \pm 0,34$	$126,80 \pm 19,34$	$4,80 \pm 0,31$	$0,70 \pm 0,02$	$6,85 \pm 0,18$	$14,50 \pm 0,19$	$8,90 \pm 0,84$

альдегида и кипятят 5 ч. Охлаждают, разбавляют водой, подкисляют HCl до pH ~4. Осадок амида IV отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Выход 2,23 г (78%). $T_{пл}$ 220...222 °C (этанол). Спектр ПМР: 12,70 (1H, с, OH); 11,42 (1H, с, NH); 7,83 (1H, д, $J = 7,5$ Гц, 5-H); 7,49 (1H, т, $J = 7,0$ Гц, 7-H); 7,27 (1H, д, $J = 7,0$ Гц, 8-H); 7,14 (1H, т, $J = 7,5$ Гц, 6-H); 3,68 (2H, с, CH₂CO); 3,44 (4H, т, N(CH₂)₂); 1,54 м. д. (6H, с, NCH₂(CH₂)₃). Найдено, %: C 67,27; H 6,22; N 9,71. C₁₆H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: C 67,12; H 6,34; N 9,78.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Украинец И. В., Таран С. Г., Сидоренко Л. В., Горохова О. В., Туров А. В., Огиренко А. А.* // ХГС. — 1997. — № 7. — С. 933.
2. *Бочков А. Ф., Смит В. А.* Органический синтез. Цели, методы, тактика, стратегия. — М.: Наука, 1987. — 304 с.
3. *Безуглый П. О., Таран С. Г., Горохова О. В., Марусенко Н. А., Українець І. В., Бриндак О. І., Вороніна Л. М., Кравченко В. М., Кравченко А. Б.* // Вісник фармації. — 1996. — № 1—2. — С. 109.
4. *Украинец И. В., Безуглый П. А., Горохова О. В., Трескач В. И., Туров А. В.* // ХГС. — 1993. — № 1. — С. 105.
5. *Общая органическая химия* / Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. — Т. 9. — М.: Химия, 1985. — С. 67.
6. *Украинец И. В., Горохова О. В., Таран С. Г., Безуглый П. А.* / Укр. фармац. академия. — Харьков, 1994. — Деп. в УкрИНТЭИ 15.08.94, № 1640-Ук 94.
7. *Маки Р., Смит Д.* // Путеводитель по органическому синтезу. — М.: Мир, 1985. — С. 87.
8. *Украинец И. В., Таран С. Г., Горохова О. В., Кодолова О. Л., Туров А. В.* // ХГС. — 1997. — № 7. — С. 928.
9. *Банашевская Т. И., Беляева Н. Н., Кушпан Н. Б., Панасюк Л. В.* Морфофункциональные исследования в гигиене. — М.: Медицина, 1984. — 214 с.

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002

Поступило в редакцию 03.03.97