

И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова,
Н. А. Марусенко, А. В. Туров

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

32*. СИНТЕЗ И АНТИТИРЕОИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ТИОАНАЛОГОВ 1Н-2-ОКСО-3-(БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ-2)-4-ГИДРОКСИХИНОЛИНА

Предложены препаративные методы синтеза 2-тио-4-гидрокси-, 2-оксо-4-меркапто- и 2-тио-4-меркапто-1Н-3-(бензимидазолил-2)хинолинов. Изучена анти-тиреоидная активность синтезированных соединений.

Как известно, основу арсенала современных наиболее эффективных лекарственных средств для лечения тиреотоксикоза составляют тиио(меркапто)производные некоторых гетероциклов — урацила, барбитуровой кислоты, имидазола, триазола, тиазола и других [2].

Ранее нами отмечалась высокая антитиреоидная активность 1-*R*-2-оксо-3-(бензимидазолил-2)-4-гидроксихинолинов [3], самым перспективным из которых оказалось 1Н-производное I [4], превосходящее по специфической активности и токсичности применяемый в медицинской практике препарат мерказолил.

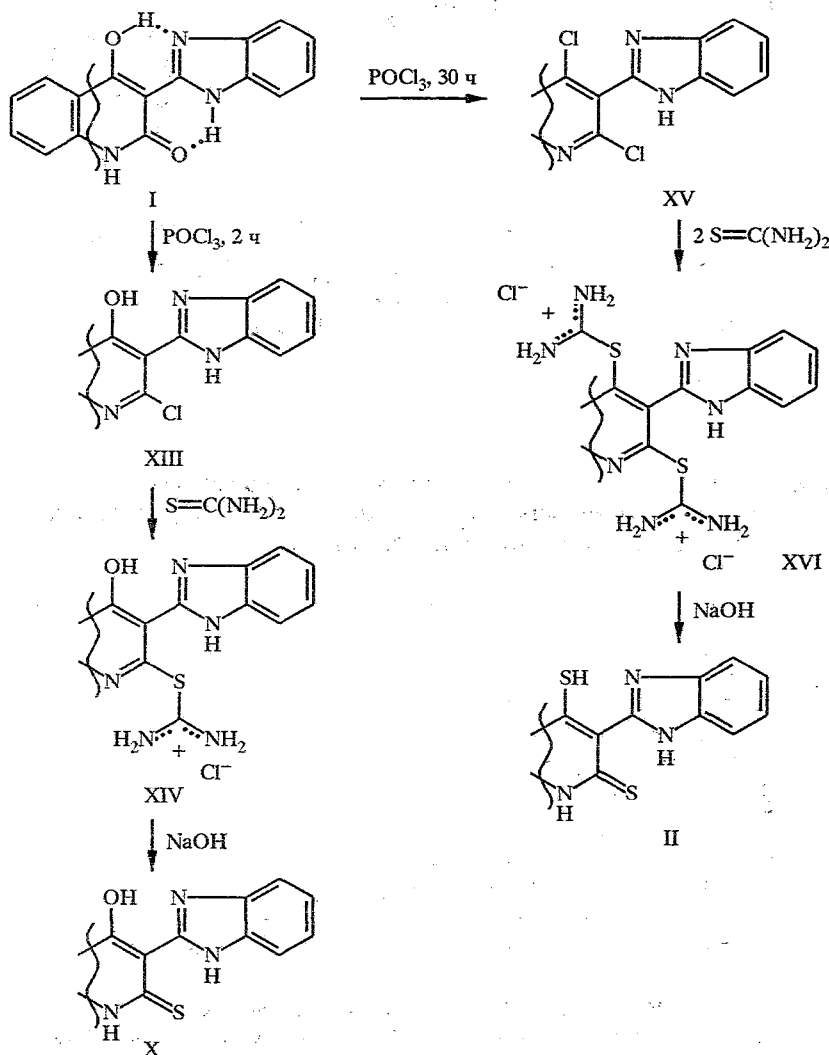
Данное исследование посвящено синтезу и изучению антитиреоидных свойств тииоаналогов хинолона I. 2-Тиио-4-меркапто- (II) и 2-оксо-4-меркапто- (III) 1Н-3-(бензимидазолил-2)хинолины были получены по простой схеме обработкой этиловых эфиров соответственно 2,4-дихлор- (IV) и 2-оксо-4-хлор- (V) хинолин-3-карбоновых кислот тиомочевинной в ацетоне. Щелочной гидролиз образующихся при этом тииоурониевых солей VI и VII дает тииозамещенные 3-карбэтоксихинолины VIII и IX (интересно, что сложноэфирные группы при этом не затрагиваются), термоллиз которых с эквимолярным количеством *o*-фенилендиамина приводит к целевым бензимидазолилхинолонам II и III.

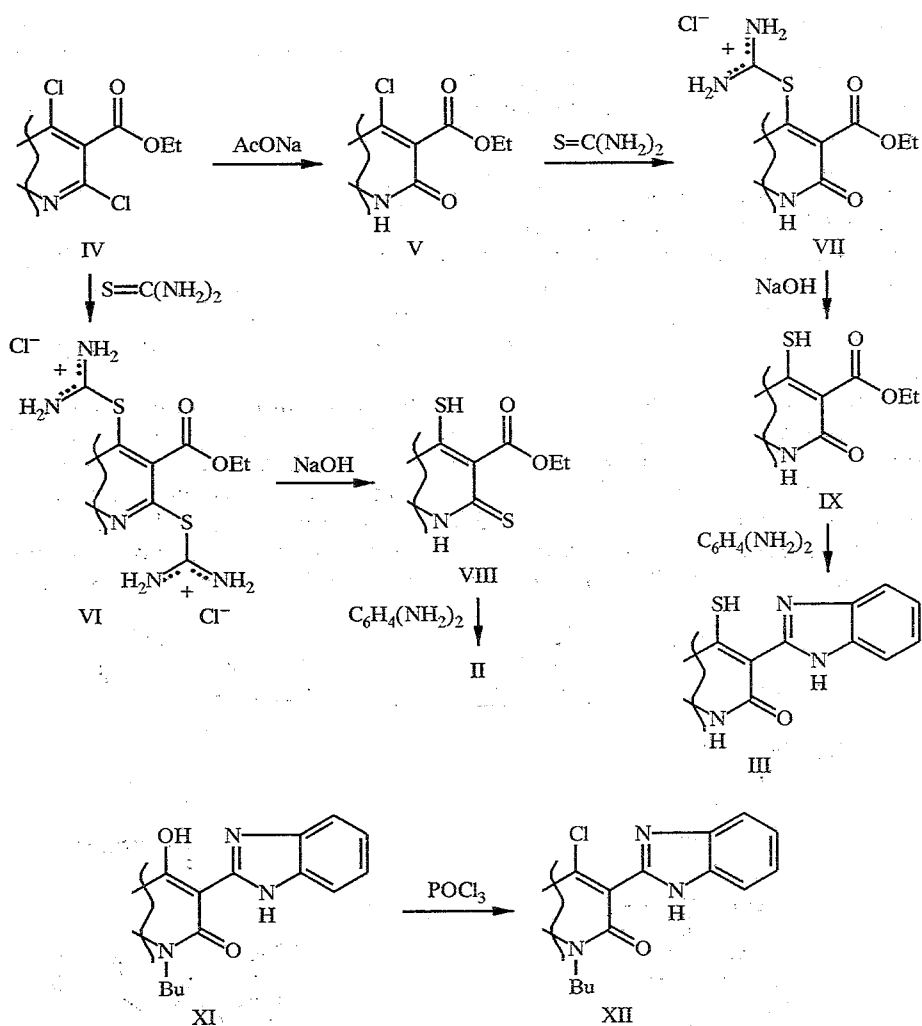
Несколько более сложным, на первый взгляд, выглядит синтез 1Н-2-тио-3-(бензимидазолил-2)-4-гидроксихинолина (X), прежде всего из-за склонности 2- и 4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот к легкому декарбоксилированию в условиях термоллиза [5, 6], что предопределяет необходимость этерификации исходной в данном случае 2-хлор-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты [7]. Однако неожиданно мы нашли довольно простое решение этой задачи. Расчеты, проведенные по методу ММХ для хинолона I, показывают, что энергетически наиболее выгодным для него является расположение хинолоновой и бензимидазольной гетероциклических систем в одной плоскости, стабилизированное двумя внутримолекулярными водородными связями (ВМВС). О наличии прочных ВМВС свидетельствуют также синглетные сигналы интенсивностью 2Н протонов групп 4-ОН хинолона и групп NH бензимидазола в спектрах ПМР этих соединений [3, 8] и, кроме того, чрезвычайно низкая растворимость хинолона I и его 1-алкильных аналогов в водных щелочах. При условии различий в прочности ВМВС данное обстоятельство позволяет предположить возможность получения реакцией хинолона I с хлорокисью фосфора монохлорзамещенного производного. Действительно, при сравнительно

* Сообщение 31 см. [1].

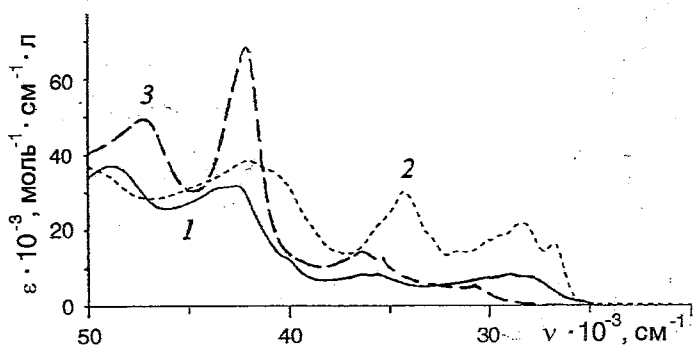
непродолжительном нагревании хинолона I в POCl_3 , по данным масс-спектра, получен монохлорзамещенный хинолин. Для однозначного решения вопроса о его строении синтезировано соединение с заведомо 2-оксо-4-хлорхинолиновой структурой XII. Сравнение электронных спектров поглощения этих соединений (см. рисунок) показывает, что первое из них может быть идентифицировано только как 2-хлор-3-(бензимидазолил-2)-4-гидроксихинолин (XIII), который, в свою очередь, через тиоуруниевую соль XIV и был превращен в 1Н-2-тио-3-(бензимидазолил-2)-4-гидроксихинолин (X). Следует все же отметить, что образование 2-хлорпроизводного XIII является лишь первой стадией реакции хинолона I с POCl_3 . С увеличением продолжительности реакции закономерно растет доля 2,4-дихлорзамещенного продукта XV, который был использован нами для подтверждения строения дитиозамещенного хинолона II встречным синтезом.

Изучение антитиреоидных свойств синтезированных тиохинолинов II, III и X проведено общепринятым методом [9] в сравнении с хинолоном I и мерказолилом путем определения уровня трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) в сыворотке крови подопытных животных с помощью стандартных радиоиммунологических наборов (Рио- T_3 -ПГ Минск и Рио- T_4 -ПГ Минск). Анализ полученных результатов показывает, что только дитиозамещенный хинолин II в дозе 10 мг/кг по активности приближается к мерказолилу.





Интересно, что механизм действия всех тиопроизводных (стимуляция щитовидной железы) аналогичен действию мерказолила, тогда как хинолон I в той же дозе угнетает функции щитовидной железы.



ЭПС в пропанол-2: 1 — 1-бутил-4-хлорхинолина (XII);
2 — 2-хлор-4-гидроксихинолина (XIII); 3 — 2,4-дихлорхинолина (XV)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электронные спектры поглощения получены на спектрометре Spesord M-40 в растворе пропанол-2 (10^{-4} ... 10^{-3} моль/л). Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT-4615 В, ионизирующее напряжение 70 эВ при баллистическом нагреве образца.

Этиловые эфиры 2-оксо-4-хлор- (V) и 2,4-дихлор- (IV) хинолин-3-карбоновых кислот получены по известному методу [7]. Синтез 3-(бензимидазол-2)-1Н- (I) и 1-бутил- (XI) 2-оксо-4-гидроксихинолинов осуществлен соответственно по методикам работ [3, 8].

1Н-2-Тео-3-(бензимидазол-2)-4-меркаптохинолин (II). А. Смесь 2,65 г (0,01 моль) эфира VIII и 1,08 г (0,01 моль) *о*-фенилендиамина выдерживают при температуре 250 °С 20 мин. Охлаждают и кристаллизуют из диоксана. Выход 2,81 г (91%). $T_{пл}$ 326...328 °С. Спектр ПМР: 14,52 (2Н, с, SH + NH бензимидазола); 12,41 (1Н, с, NH хинолона); 8,52 (1Н, д, $J = 8,0$ Гц, 5-Н); 7,78 (2Н, м, $J = 3,0$ Гц, 4,7-Н бензимидазола); 7,62...7,43 (4Н, м, 7,8-Н хинолона + 5,6-Н бензимидазола); 7,23 м. д. (1Н, т, $J = 7,0$ Гц, 6-Н). Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %): 309 (100) $[M]^+$, 276 (33) $[M - SH]^+$, 149 (22), 119 (28). Найдено, %: С 62,11; Н 3,63; N 13,57; S 20,73. $C_{16}H_{11}N_3S_2$. Вычислено, %: С 62,13; Н 3,59; N 13,59; S 20,69.

Б. Смесь 2,95 г (0,01 моль) 2,4-дихлорзамещенного хинолина XV и 2,28 г (0,03 моль) тиомочевины в 50 мл ацетона кипятят 5 ч. Ацетон отгоняют, к остатку добавляют 40 мл 10% водного раствора NaOH и кипятят 1 ч. Охлаждают, подкисляют HCl до pH 3. Осадок хинолона II отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2,68 г (87%).

Смешанная проба с веществом, полученным по способу А, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ПМР и масс-спектры этих соединений идентичны.

1Н-2-Оксо-3-(бензимидазол-2)-4-меркаптохинолин (III). Этиловый эфир 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (V) обрабатывают тиомочевинной в ацетоне по методике предыдущего опыта. Полученный после щелочного гидролиза этиловый эфир 2-оксо-4-меркаптохинолин-3-карбоновой кислоты (IX) с *о*-фенилендиамином в условиях, аналогичных синтезу дитиозамещенного хинолона II (метод А), дает целевой меркаптохинолин III. Выход 74% (в пересчете на исходный эфир V). $T_{пл}$ 348...350 °С (из ДМФА). Спектр ПМР: 15,47 (2Н, с, SH + NH бензимидазола); 11,63 (1Н, с, NH хинолона); 8,75 (1Н, д, $J = 8,4$ Гц, 5-Н); 7,99 (2Н, м, $J = 3,0$ Гц, 4,7-Н бензимидазола); 7,56 (1Н, т, $J = 7,8$ Гц, 7-Н); 7,41 (2Н, м, $J = 3,0$ Гц, 5,6-Н бензимидазола); 7,32 (1Н, д, $J = 7,2$ Гц, 8-Н); 7,21 м. д. (1Н, т, $J = 7,3$ Гц, 6-Н). Масс-спектр: 293 (100) $[M]^+$, 260 (43) $[M - SH]^+$, 146 (27). Найдено, %: С 65,54; Н 3,80; N 14,31; S 10,98. $C_{16}H_{11}N_3OS$. Вычислено, %: С 65,52; Н 3,78; N 14,33; S 10,91.

Этиловый эфир 2-тио-4-меркаптохинолин-3-карбоновой кислоты (VIII). Получен из этилового эфира 2,4-дихлорхинолин-3-карбоновой кислоты (IV) по методике синтеза хинолона II (метод Б). Выход 80%. $T_{пл}$ 194...196 °С (из этанола). Спектр ПМР: 14,09 (1Н, с, OH); 10,35 (1Н, с, NH); 8,20...7,15 (4Н, м, Н аром.); 4,21 (2Н, к, CH_2); 1,13 м. д. (3Н, т, CH_3). Найдено, %: С 54,37; Н 4,19; N 5,24; S 24,10. $C_{12}H_{11}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 54,33; Н 4,18; N 5,28; S 24,13.

1Н-2-Тео-3-(бензимидазол-2)-4-гидроксихинолин (X). Получен из 2-хлор-3-(бензимидазол-2)-4-гидроксихинолина (XIII) по общей методике. Выход 91%. $T_{пл}$ 286...288 °С (ДМФА). Спектр ПМР: 14,45 (2Н, с, OH + NH бензимидазола); 13,64 (1Н, с, NH хинолона); 8,22 (1Н, д, $J = 8,0$ Гц, 5-Н); 7,80...7,65 (3Н, м, 7-Н + 4,7-Н бензимидазола); 7,60...7,20 м. д. (4Н, м, 6,8-Н хинолона + 5,6-Н бензимидазола). Масс-спектр: 293 (100) $[M]^+$, 248 (15), 146 (24), 120 (41). Найдено, %: С 65,51; Н 3,83; N 14,30; S 10,88. $C_{16}H_{11}N_3OS$. Вычислено, %: С 65,52; Н 3,78; N 14,33; S 10,91.

1-Бутил-2-оксо-3-(бензимидазол-2)-4-хлорхинолин (XII). Раствор 3,33 г (0,01 моль) бензимидазолихинолина XI в 20 мл $POCl_3$ кипятят 5 ч. Избыток $POCl_3$ отгоняют при пониженном давлении. К остатку добавляют мелкоизмельченный лед и тщательно размешивают. Нейтрализуют реакционную смесь карбонатом натрия. Осадок хлорхинолина XII отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3,37 г (96%). $T_{пл}$ 258...260 °С (из этанола). Спектр ПМР: 12,69 (1Н, с, NH); 8,15 (1Н, д, $J = 8,0$ Гц, 5-Н); 7,90...7,72 (2Н, м, 7,8-Н); 7,65 (2Н, м, $J = 3,0$ Гц, 4,7-Н бензимидазола); 7,47 (1Н, т, $J = 7,0$ Гц, 6-Н); 7,24 (2Н, м, $J = 3,0$ Гц, 5,6-Н бензимидазола); 4,34 (2Н, т, NCH_2); 1,70 (2Н, кв, NCH_2CH_2); 1,46 (2Н, м, CH_2CH_3); 0,94 м. д. (3Н, т, CH_3). Масс-спектр: 351 (87) $[M]^+$, 322 (31), 309 (60), 295 (54), 280 (32), 267 (47), 260 (100). Здесь и далее для хлорзамещенных хинолинов приведены значения m/z только для изотопа ^{35}Cl . ЭСП: $\nu \cdot 10^{-3}$, cm^{-1} (λ , нм) $\epsilon \cdot 10^{-3}$, моль $^{-1} \cdot cm^{-1} \cdot л$: 48,8 (205) 37,1; 42,6 (235) 31,8; 35,9 (278) 8,2; 28,9 (346) 8,3.

Найдено, %: С 68,34; Н 5,16; Cl 9,94; N 11,95. $C_{20}H_{18}ClN_3O$. Вычислено, %: С 68,35; Н 5,17; Cl 9,96; N 11,96.

2-Хлор-3-(бензимидазолил-2)-4-гидроксихинолин (XIII). Раствор 2,77 г (0,01 моль) бензимидазолилхинолона I в 20 мл $POCl_3$ кипятят 2 ч. Далее обрабатывают по методике предыдущего опыта. К полученному продукту добавляют 15 мл ДМФА, 5 мл воды и тщательно перемешивают. Через 1 ч осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0,37 г (12%) 2,4-дихлорхинолина XV. Фильтрат разбавляют десятикратным количеством воды и охлаждают. Выпавший осадок 2-хлорхинолина XIII отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1,83 г (62%). $T_{пл}$ 230...232 °С (из водного этанола). Спектр ПМР: 8,27 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, 5-H); 7,86 (2H, м, $J = 3,0$ Гц, 4,7-Н бензимидазола); 7,79...7,60 (2H, м, 7,8-Н); 7,54 (1H, т, $J = 7,0$ Гц, 6-Н); 7,42 м. д. (2H, м, $J = 3,0$ Гц, 5,6-Н бензимидазола). Масс-спектр: 295 (100) $[M]^+$, 259 (50), 231 (34). ЭСР: 42,1 (238) 38,5; 34,3 (292) 30,2; 28,4 (352) 21,7; 26,8 (373) 16,3. Найдено, %: С 65,10; Н 3,39; Cl 11,90; N 14,27. $C_{16}H_{10}Cl_2N_3O$. Вычислено, %: С 65,07; Н 3,42; Cl 11,85; N 14,24.

2,4-Дихлор-3-(бензимидазолил-2)хинолин (XV). Получают по методике синтеза 2-хлорпроизводного XIII. Продолжительность кипячения в $POCl_3$ 30 ч. Выход 87%. $T_{пл}$ 280...282 °С (из этанола). Спектр ПМР: 12,99 (1H, с, NH); 8,32 (1H, д, $J = 7,9$ и 2,0 Гц, 5-Н); 8,14 (1H, т, $J = 6,9$ и 1,7 Гц, 7-Н); 8,02 (1H, д, $J = 6,9$ Гц, 8-Н); 7,90 (1H, т, $J = 7,0$ и 2,0 Гц, 6-Н); 7,71 (2H, м, $J = 3,0$ Гц, 4,7-Н бензимидазола); 7,29 м. д. (2H, м, $J = 3,0$ Гц, 5,6-Н бензимидазола). Масс-спектр: 313 (100) $[M]^+$, 277 (31), 242 (20). ЭСР: 47,3 (212) 49,5; 42,1 (238) 68,4; 36,3 (275) 14,4; 30,7 (326) 5,5. Найдено, %: С 61,33; Н 2,94; Cl 22,30; N 13,46. $C_{16}H_9Cl_2N_3$. Вычислено, %: С 61,34; Н 2,90; Cl 22,34; N 13,42.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Украинец И. В., Таран С. Г., Сидоренко Л. В., Горохова О. В., Огиренко А. А., Туров А. В., Филимонова Н. И. // ХГС. — 1996. — № 8. — С. 1113.
2. Марусенко Н. А., Таран С. Г., Украинец И. В. / Укр. фармацевт. академия. — Харьков, 1995. — Деп. в ГНТБ Украины 23.05.95, № 1250 Ук-95.
3. Украинец И. В., Безуглый П. А., Горохова О. В., Трескач В. И., Туров А. В. // ХГС. — 1993. — № 1. — С. 105.
4. Украинец И. В. Дис. ... д-ра хим. наук. — Харьков, 1992.
5. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. — Т. 4. — М.: Иностран. лит., 1955. — С. 152.
6. Украинец И. В., Безуглый П. А., Трескач В. И., Туров А. В., Слободзян С. В. // ХГС. — 1992. — № 5. — С. 636.
7. Украинец И. В., Таран С. Г., Горохова О. В., Марусенко Н. А., Коваленко С. Н., Туров А. В., Филимонова Н. И., Ивков С. М. // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 195.
8. Ukrainets I. V., Bezugly P. A., Taran S. G., Gorokhova O. V., Turov A. V. // Tetrah. Lett. — 1995. — Vol. 36. — P. 7747.
9. Кабак Я. М. Практикум по эндокринологии. — М.: Изд-во МГУ, 1968. — 275 с.

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002

Поступило в редакцию 19.02.97