

И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран,
П. А. Безуглый, А. В. Туров

2-КАРБЭТОКСИМЕТИЛ-4Н-3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОН

6*. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ БЕНЗИЛАМИДОВ 3-АЦИЛАМИНО-4-ОКСОХИНАЗОЛИН-2-ИЛ-УКСУСНЫХ КИСЛОТ КАК ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ АГЕНТОВ

Исследованы альтернативные пути синтеза бензиламидов 3-амино-4-оксохиназолин-2-ил-уксусной и пропионовой кислот, а также их ацильных производных. Определены условия превращения синтезированных 2-замещенных 3-аминохиназолинонов-4 в соответствующие 2-гидроксипиразоло-3-*R*-[5,1-*b*]хиназолин-9(1Н)оны. Приводятся данные изучения противосудорожных свойств синтезированных соединений.

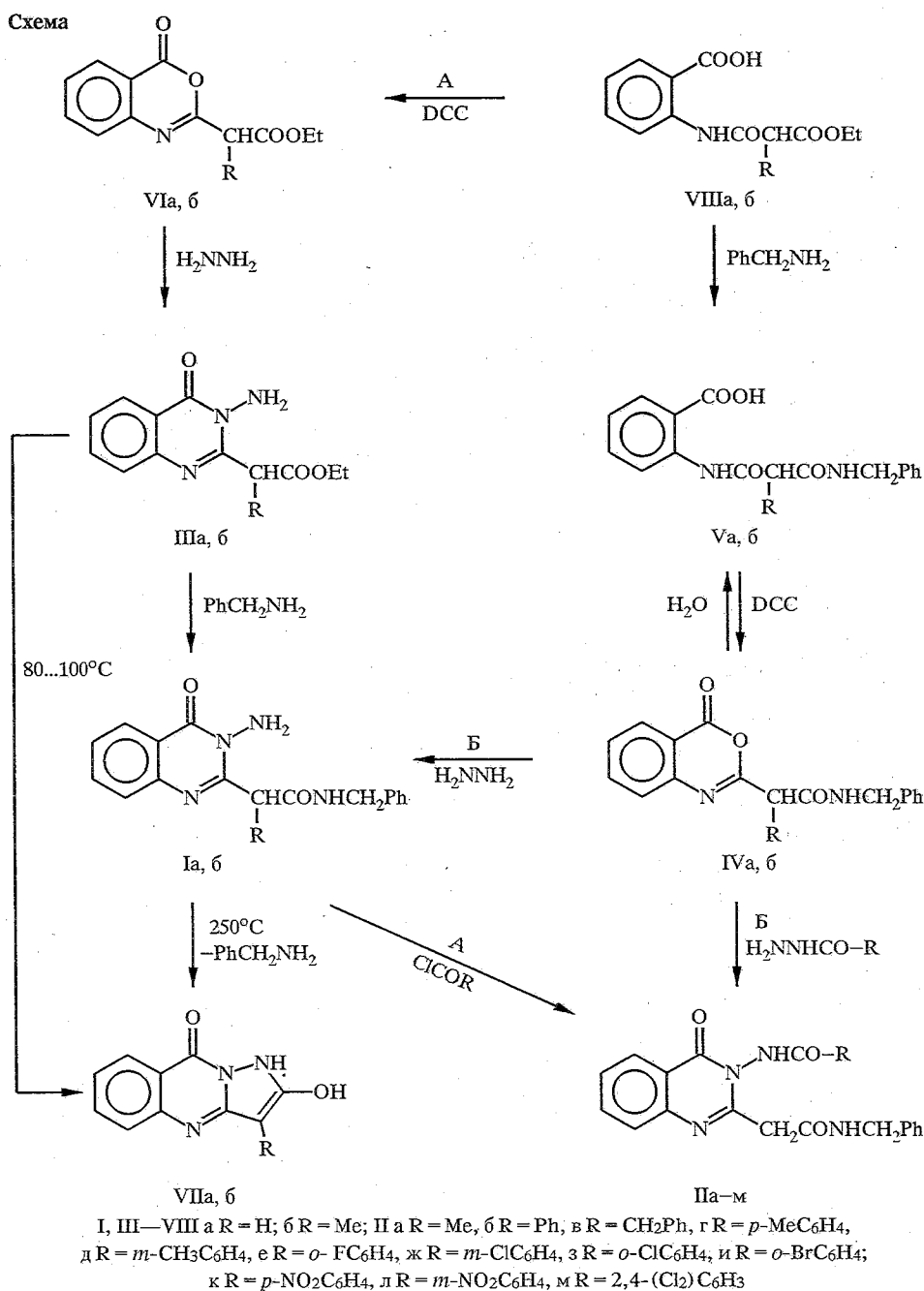
В настоящее время практически во всех классах органических соединений, как синтетических [2, 3], так и выделенных из растительного сырья, найдено значительное количество потенциальных противосудорожных лекарственных средств [4]. Однако стремление к созданию «идеального» антиконвульсанта, отвечающего таким требованиям, как низкая токсичность, отсутствие выраженных побочных действий и др. [5], для многих химиков и фармакологов служит эффективным стимулом к проведению дальнейших исследований в данной области.

Появившиеся в печати сообщения, посвященные созданию высокоэффективных антиконвульсантов на основе производных 3-аминохиназолинонов-4 [6—9], представляли для нас интерес с точки зрения исследования 2-карбэтоксиметил-3-аминохиназолин-4(3Н)она, описанного нами ранее [10, 11].

В результате обобщения проведенных исследований [12—14], а также анализа литературных данных [2—4] мы пришли к выводу, что для проявления веществами противосудорожных свойств необходимо наличие в их структуре группы атомов $C_6H_5-CH(R)-NHCOCH_2-$. Поэтому в качестве объектов исследования нами были выбраны бензиламиды 3-амино-4-оксохиназолин-2-ил-карбоновых кислот I и их N-ацильные производные II.

Синтез исходных бензиламидов 3-амино-4-оксохиназолин-2-ил-карбоновых кислот I возможен амидированием предварительно синтезированных этиловых эфиров III (А) или гидразинолизом бензоксазинонов IV, получаемых обработкой бензиламидов 2-карбоксималонаниловых кислот V N,N'-дициклогексилкарбодиимидом (Б). Экспериментальные данные показывают, что метод Б позволяет синтезировать 3-аминохиназолиноны I с более высокими выходами (в пересчете на исходную антраниловую кислоту) и поэтому может быть рекомендован в качестве препаративного. Существенный недостаток метода А связан с необходимостью строгого соблюдения эквимолярных соотношений реагентов на стадии VI → III (из-за возможности гидразинолиза этоксикарбонильной группы) и, следовательно, необходимостью выделения бензоксазинонов VI. Кроме того, необходим тщательный контроль температуры на стадии амидирования (III → I), так как уже при 80 °С эфиры III циклизуются в пиразолы VII [11, 15]. Бензиламиды I циклизуются в соответствующие 2-гидроксипиразоло-3*R*-

* Сообщение 5 см. [1].

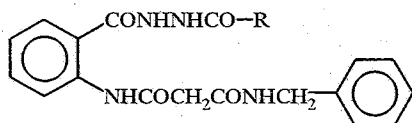


[5,1-*b*]хиназолин-9(1H)оны (VII) с выделением бензиламина в гораздо более жестких условиях (нагревание до 250 °C), а гидразинолиз бензоксазионов IV может быть осуществлен без их предварительного выделения из реакционной смеси.

Следует отметить, что внутримолекулярная циклогидратация амидов V под действием N,N'-дициклогексилкарбодиимида проходит, очевидно, по механизму, аналогичному для этилового эфира 2-карбоксималонаниловой кислоты VIIIa, т. е. с участием гидроксильной группы карбоксила и протона ариламидной функции [16].

Бензиламида 3-амина-4-оксохинозолин-2-ил-уксусных кислот IIa—м из бензоксазионов IV также могут быть получены ацилированием промежуточных 3-аминопроизводных I (A, линейная синтетическая схема)

или непосредственным взаимодействием с гидразидами соответствующих кислот (Б, конвергентная синтетическая схема). Несмотря на несомненные преимущества в большинстве случаев конвергентных схем синтеза [17], последний способ предполагает использование чрезвычайно сухих и, кроме того, высококипящих растворителей. Такие требования вызваны, с одной стороны, снижением нуклеофильных свойств ацилгидразинов по сравнению с гидразином, поэтому присутствие воды в реакционной смеси влечет за собой возможность гидролиза бензоксазинов IV. С другой стороны, высокая температура необходима для предотвращения образования ациклических производных общей формулы:



С учетом сказанного предпочтение должно быть отдано линейной схеме, т. е. методу А, позволяющему синтезировать бензиламида 3-ациламино-4-оксохиназолин-2-ил-уксусных кислот II с более высокими выходами и меньшими затратами. Кроме того, в данном случае не следует пренебрегать и общепринятым в органическом синтезе стратегическим правилом, требующим относить наиболее спорные и рискованные стадии на начало синтетической схемы [17]. Другими словами, возможность неоднозначного поведения бензоксазинов IV на заключительной стадии метода Б еще раз подтверждает преимущество метода А.

При изучении противосудорожных свойств амидов Па—м [13] отмечен высокий противосудорожный эффект у *орто*-галоидзамещенных производных Пз,и, которые по активности не уступают хлоракону [18]. Наиболее выраженное противосудорожное действие оказывает бензиламид 3-(4-нитробензоиламино)-4-оксохиназолин-2-ил-уксусной кислоты (Пк), превосходящий по активности фенobarбитал. Экспериментальные данные фармакологических исследований соединений Па—м приведены в работе [1].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на приборе Specord M-80 в таблетках KBr, концентрация 1%. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС.

Данные элементного анализа на С, Н и N соответствуют вычисленным.

Этиловый эфир 2-карбоксималонаниловой кислоты (VIIIa), 2-карбэтоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он (VIa), 2-карбэтоксиметил-3-аминохиназолин-4(3H)он (IIIa), бензиламиды 2-карбоксималонаниловой (Va), 4-оксо-3,1-бензоксазин-2-ил-уксусной (IVa) и 3-амино-4-оксохиназолин-2-ил-уксусной (Ia) кислот получены по описанным нами ранее методикам [11, 16].

Бензиламид α -(3-амино-4-оксохиназолин-2-ил)пропионовой кислоты (Iб, $C_{18}H_{18}N_4O_2$). А. К раствору 13,7 г (0,1 моль) антрилиновой кислоты и 14 мл (0,1 моль) триэтиламина в 100 мл хлористого метилена прибавляют 18,1 г (0,11 моль) хлорангидрида моноэтилового эфира метилмалоновой кислоты [19] и выдерживают ($\sim 20^\circ C$) 8 ч. Затем к реакционной смеси прибавляют 100 мл воды и тщательно перемешивают. Органический слой отделяют, сушат безводным $CaCl_2$, после чего растворитель отгоняют. Получают 24,1 г (91%) сырого эфира VIIIб. К раствору полученного эфира VIIIб в 100 мл сухого эфира прибавляют 18,7 г (0,091 моль) N,N' -дициклогексилкарбодиимида и кипятят 2 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают и промывают на фильтре сухим эфиром. Фильтрат концентрируют в вакууме досуха и получают 21,5 г (87%) бензоксазинона VIб, который растворяют в 50 мл метанола, и прибавляют 2,8 мл (0,087 моль) гидразина. Через 5 ч к реакционной смеси добавляют 9,32 г (0,087 моль) бензиламина и выдерживают на водяной бане ($50^\circ C$) в течение 15 ч. Реакционную смесь выливают в 200 мл ледяной воды и подкисляют 10% HCl до pH 5. Осадок 3-аминохиназолинона Iб отфильтровывают, промывают

Характеристики бензиламидов 3-ациламино-4-оксохиназолин-2-ил-уксусных кислот

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$ (диоксан)	ИК спектры $\nu_{\text{C=O}}, \text{см}^{-1}$	Спектры ПМР (δ , м.д.)*					Выход, %
				N—NH 1H, c	H _{аром} , м	HCNCO* ² 1H, д	HCNCO* ² 1H, д	сигналы протонов других функциональных групп	
Па	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	200...202	1680, 1672, 1656	11,12	8,20...7,25 (9H)	3,71	3,53	2,07 (3H, с, CH ₃)	94
Пб	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃	208...210	1660, 1640, 1632	11,75	8,24...7,28 (14H)	3,80	3,64	—	97
Пв	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₃	180...182	1675, 1648, 1630	11,40	8,20...7,22 (14H)	3,85	3,66	3,60 (2H, с, COCH ₂ Ph)	91
Пг	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₃	162...164	1689, 1657, 1641	11,65	8,27...7,24 (13H)	3,82	3,67	2,42 (3H, с, CH ₃)	96
Пд	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₃	232...234	1636, 1652, 1640	11,64	8,23...7,27 (13H)	3,86	3,63	2,41 (3H, с, CH ₃)	97
Пе	C ₂₄ H ₁₉ N ₄ O ₃	192...194	1692, 1664, 1644	11,60	8,25...7,24 (13H)	3,89	3,71	—	98
Пж	C ₂₄ H ₁₉ N ₄ O ₃	244...246	1693, 1667, 1643	11,90	8,23...7,28 (13H)	3,90	3,68	—	89
Пз	C ₂₄ H ₁₉ N ₄ O ₃	218...220	1696, 1680, 1652	11,81	8,28...7,20 (13H)	4,00	3,74	—	96
Пи	C ₂₄ H ₁₉ N ₄ O ₃	216...218	1693, 1665, 1640	11,80	8,29...7,22 (13H)	4,02	3,75	—	86
Пк	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₅	248...250	1698, 1664, 1638	12,11	8,45...7,24 (13H)	3,93	3,71	—	84
Пл	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₅	220...222	1680, 1662, 1628	12,16	8,87...7,23 (13H)	3,91	3,78	—	81
Пм	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	206...208	1687, 1660, 1633	11,87	8,50...7,30 (12H)	3,84	3,66	—	87

* 8,64...8,89 (1H, т, $J = 5,8$ Гц, NH); 4,32...4,50 (2H, д, $J = 5,8$ Гц, CH₂).
 *2 $J = 15,0$ Гц.

водой, высушивают. После перекристаллизации из этанола бесцветные иглы с $T_{пл}$ 200...202 °С (в запаянном капилляре). Спектр ПМР: 8,44 (1H, т, NH); 8,15 (1H, д.д, 5-H); 7,84 (1H, т.д, 7-H); 7,68 (1H, д, 8-H); 7,52 (1H, т.д, 6-H); 7,29 (5H, с, Ph); 5,53 (2H, с, NH₂); 4,32 (3H, м, CH₂ + CH); 1,50 м. д. (3H, д, CH₃). Выход 19,1 г (59% в пересчете на антралиловую кислоту).

Б. К раствору 24,7 г (0,1 моль) бензиламида α -(4-оксо-3,1-бензоксазин-2-ил)пропионовой кислоты (IVб) в 50 мл метанола прибавляют 3,52 г (0,11 моль) гидразина и выдерживают 5 ч при комнатной температуре. Далее реакционную смесь обрабатывают по методике, описанной выше. Выход 31,9 г (99% или 69% в пересчете на антралиловую кислоту).

Смешанная проба с 3-аминохиназолином Ib, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления; спектры ПМР идентичны.

Бензиламид 3-бензоиламино-4-оксохиназолин-2-ил-уксусной кислоты (IIб). А. К смеси 3,08 г (0,01 моль) 3-аминохиназолинона Ia и 1,4 мл (0,01 моль) триэтиламина в 15 мл диоксана прибавляют 1,55 г (0,011 моль) бензоилхлорида и выдерживают при комнатной температуре 10 ч. Затем прибавляют 100 мл воды. Выделившийся осадок амида IIб отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Выход 4,00 г (97%).

Бензиламиды других 3-ациламино-4-оксохиназолин-2-ил-уксусных кислот (см. табл.) получены аналогично.

Б. Смесь 2,94 г (0,01 моль) бензоксазинона IVa и 1,92 г (0,01 моль) бензоилгидразина в 15 мл сухого ДМФА кипятят 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и обрабатывают по методике, описанной выше. Выход 3,34 г (81%).

Смешанная проба с амидом IIб, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления; спектры ПМР и ИК идентичны.

Бензиламид α -(4-оксо-3,1-бензоксазин-2-ил)пропионовой кислоты (IVб, C₁₈H₁₆N₂O₃). К раствору 3,26 г (0,01 моль) амида Vб в 70 мл сухого хлористого метилена прибавляют 2,06 г (0,01 моль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида и кипятят 2 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме досуха. Бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 147...149 °С (метанол). Выход 3,02 г (98%). Спектр ПМР: 8,78 (1H, т, NH); 8,14 (1H, д.д, 5-H); 7,92 (1H, т.д, 7-H); 7,66 (2H, т, 6,8-H); 7,30 (5H, с, Ph); 4,33 (2H, д, CH₂); 3,83 (1H, к, CH); 1,48 м. д. (3H, д, CH₃).

Бензиламид 2-карбоксианилида метилмалоновой кислоты (Vб, C₁₈H₁₈N₂O₄). К раствору 2,65 г (0,01 моль) этилового эфира VIIб в 10 мл метанола прибавляют 2,35 г (0,022 моль) бензиламина и кипятят с обратным холодильником 10 ч. Охлаждают, прибавляют 100 мл воды, подкисляют 10% HCl до pH 4. Выпавший осадок амида Vб отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Бесцветные призмы с $T_{пл}$ 199...201 °С (этанол). Выход 2,54 г (78%). Спектр ПМР: 13,65 (1H, уш. с, COOH); 11,39 (1H, с, NH—Ar); 8,72 (1H, т, J = 5,52 Гц, NH—CH₂); 8,56 (1H, д, J = 8,00 Гц, 3-H); 8,03 (1H, д.д, J = 7,93; 1,84 Гц, 6-H); 7,61 (1H, т.д, J = 8,00; 2,00 Гц, 5-H); 7,28 (5H, с, Ph); 7,17 (1H, т. д, J = 7,98; 2,00 Гц, 4-H); 4,34 (2H, д, J = 5,52 Гц, NCH₂); 3,54 (1H, к, CH); 1,40 м. д. (3H, д, CH₃).

2-Гидроксипиразоло-3-метил[5,1-*b*]хиназолин-9(1H)он (VIIб, C₁₁H₉N₃O₂). Выдерживают 3,22 г (0,01 моль) 3-аминохиназолинона Ib на металлической бане при 250 °С в течение 10 мин. Охлаждают и остаток растирают с 20 мл этанола, отфильтровывают. $T_{пл}$ > 275 °С (ДМФА). Выход 2,06 г (96%). Спектр ПМР: 11,61 (1H, с, NH); 11,11 (1H, уш.с, OH); 8,09 (1H, д.д, J = 7,92, 1,20 Гц, 8-H); 7,69 (1H, т. д, J = 7,98 и 2,00 Гц, 6-H); 7,38 (1H, д, J = 8,00 Гц, 5-H); 7,20 (1H, т, J = 7,00 Гц, 7-H); 1,95 м. д. (3H, с, CH₃).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Украинцев И. В., Георгиянц В. А., Горохова О. В., Безуглый П. А., Сергиенко Н. Г., Савченко В. Н. / Укр. фарм. академия. — Харьков, 1993. — Деп. в УкрИНТЭИ 30.03.93. — № 707. — Ук 93.
2. Безуглый П. А., Украинцев И. В., Георгиянц В. А., Трескач В. И., Сергиенко Н. Г., Савченко В. Н. / Харьковск. гос. фарм. ин-т. — Харьков, 1990. — Деп. в УкрНИИНТИ 13.03.90. — № 474. — Ук 90.
3. Безуглый П. А., Георгиянц В. А., Украинцев И. В., Горохова О. В., Трескач В. И. / Харьковск. гос. фарм. ин-т. — Харьков, 1992. — Деп. в УкрИНТЭИ 28.02.92. — № 261. — Ук 92.
4. Безуглый П. А., Украинцев И. В., Георгиянц В. А., Горохова О. В. / Харьковск. гос. фарм. ин-т. — Харьков, 1990. — Деп. в УкрНИИНТИ 05.12.90. — № 1966. — Ук 90.

5. Сатоскар Р. С., Бандаркар С. Д. Фармакология и фармакотерапия. — М.: Медицина, 1986. — 528 с.
6. Kornet M. J. // Eur. J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 21. — P. 529.
7. Kornet M. J., Varia T., Beaven W. J. // Heterocycl. Chem. — 1983. — Vol. 20. — P. 1553.
8. Kottke K., Kuhmstedt H., Grafe I., Knoke D. // Pharmazie. — 1990. — Bd 45. — S. 528.
9. El-Feky S. A. H., Abd El-Samii Z. K. // Arch. Pharm. — 1991. — Vol. 324. — P. 381.
10. А. с. 1567579 СССР / И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, А. И. Масленников, С. В. Слободзян // Б. И. — 1990. — № 48.
11. Украинец И. В., Безуглый П. А., Трескач В. И., Туров А. В., Слободзян С. В., Горохова О. В. // ХГС. — 1991. — № 8. — С. 1128.
12. Безуглый П. А., Украинец И. В., Георгиянц В. А., Трескач В. И., Сергиенко Н. Г., Савченко В. Н., Туров А. В. / Харьковск. гос. фарм. ин-т. — Харьков, 1990. — Деп. в УкрНИИНТИ 21.08.90. — № 1382. — Ук 90.
13. Безуглый П. А., Украинец И. В., Георгиянц В. А., Трескач В. И., Сергиенко Н. Г., Савченко В. Н., Туров А. В. // Фарм. журн. — 1990. — № 6. — С. 35.
14. Украинец И. В., Георгиянц В. А., Сергиенко Н. Г., Савченко В. Н. // Фарм. журн. — 1991. — № 4, ч. 2. — С. 65.
15. Phadtare S. K., Kamat S. K., Panse G. T. // Indian. J. Chem. — 1983. — Vol. 22B. — P. 496.
16. Украинец И. В., Безуглый П. А., Трескач В. И., Слободзян С. В. // ХГС. — 1991. — № 8. — С. 1123.
17. Бочков А. Ф., Смит В. А. Органический синтез. Цели, методы, тактика, стратегия. — М.: Наука, 1987. — 304 с.
18. Машиковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1988. — Т. 1. — 624 с.
19. Безуглый П. А., Украинец И. В., Трескач В. И., Георгиянц В. А., Бевз Н. Ю. / Харьковск. гос. фарм. ин-т. — Харьков, 1990. — Деп. в УкрНИИНТИ 19.02.90. — № 267. — Ук 90.

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002

Поступило в редакцию 21.10.93