Алкилирование хиназолин-4(3H)-она замещенными анилидами альфа-галогенкарбоновых кислот

Озеров А. А., Шматова Е. Н., Арчакова Ю. В.

Волгоградский государственный медицинский университет

Хиназолиновая гетероциклическая система, содержащая конденсированные пиримидиновое и бензольное ядра, широко представлена среди природных соединений и синтетических лекарственных веществ [1, 2].

С целью поиска новых потенциальных психотропных лекарственных средств нами осуществлен синтез N3-замещенных производных хиназолин-4(3H)-она, содержащих фрагменты ацетанилида в качестве заместителей. Исходные алкилирующие агенты – замещенные в ядро анилиды хлор- и бромуксусных кислот, альфа-хлор- и альфа-бромпропионовых кислот были получены путем ацилирования соответствующих анилинов хлорангидридами указанных кислот в среде безводного хлороформа в присутствие пиридина при температуре 5-10 С. В случае пара-(диметиламино)анилина и 1-фенилпиперазина пиридин в качестве акцептора не использовали, а продукты N-ацилирования выделяли в виде соответствующих галогеноводородных солей.

N3-Алкилирование хиназолин-4(3H)-она, его 6-бром- и 6,8-дибромпроизводных эквимолярными количествами анилидов альфа-галогенированных кислот проводили в среде безводного диметилформамида в присутствие карбоната калия при температуре 110-120 С в течение 2 ч. Фильтрование реакционной массы, упаривание фильтрата в вакууме, промывка остатка водой и последующая перекристаллизация из подходящего растворителя (уксусная кислота, 2-пропанол или его смесь с диметилформамидом) приводила с выходом 40-65% к целевым [4-оксохиназолин-3(4H)-ил]ацетанилидам, содержащим следующие заместители в ароматическом фрагменте: о-, м-, п-метил, п-метокси, п-диметиламино, п-нитро, 2,3-фенилен. Химическое строение полученных соединений доказано методом ПМР-спектроскопии.

Изучение психофармакологических свойств полученных веществ in vivo продемонстрировало у них заметную психоседативную и анксиолитическую активность. Кроме того, у ряда соединений были выявлены выраженные антиоксидантные свойства.

[1] Michael J.P. Quinoline, quinazoline and acridon alkaloids // Nat. Prod. Rep. – 2000. – Vol. 17. – P. 603-620.
[2] Dinakaran M., Selvam P., DeClercq E., Sridhar S.K. Synthesis, antiviral and cytotoxic activity of 6-bromo-2,3-disubstituted 4(3H)-quinazolinones // Biol. Pharm. Bull. – 2003. – Vol. 26. – No. 9. – P. 1278-1282.