



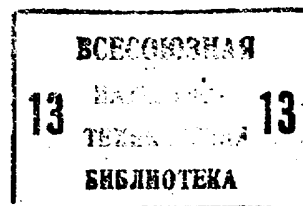
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1164231 A**

4(51) C 07 D 215/18

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ И АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



(21) 3704668/23-04

(22) 29.02.84

(46) 30.06.85. Бюл. № 24

(72) А.И.Точилкин, И.Р.Ковельман,
И.Н.Грачева, Е.П.Прокофьев, И.В.Ве-
ревкина, Д.И.Иоффина и В.З.Горкин

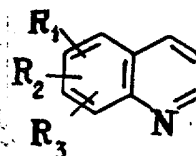
(71) Институт биологической и меди-
цинской химии АМН СССР

(53) 547.781.785.07 (088.8)

(56) 1. Грачева И.Н., Точилкин А.И.
Синтез и бромирование 8-метил-5-хи-
нолинкарбоновой кислоты. ХГС, 1980,
№ 3, с. 366.

(54) БРОМЗАМЕЩЕННЫЕ ХИНОЛИНЫ КАК
ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ СИНТЕЗА
ИНГИБИТОРОВ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

(57) Бромзамещенные хинолины общей
формулы (1)



а) $R_1 = 8\text{-Me}$, $R_2 = 5\text{-Br}$, $R_3 = 7\text{-Br}$

б) $R_1 = 6\text{-Me}$, $R_2 = 5\text{-Br}$, $R_3 = 8\text{-Br}$

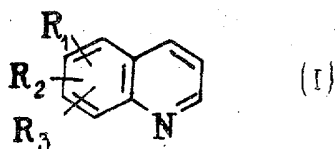
в) $R_1 = 7\text{-Me}$, $R_2 = 5\text{-Br}$, $R_3 = 8\text{-Br}$

г) $R_1 = 8\text{-Me}$, $R_2 = 5\text{-NO}_2$, $R_3 = 7\text{-Br}$

как промежуточные продукты для син-
теза ингибиторов моноаминоксидазы.

(19) **SU** (11) **1164231 A**

Изобретение относится к производным хинолина, а именно к бромзамещенным хинолинам общей формулы



- а) $R_1 = 8\text{-Me}$, $R_2 = 5\text{-Br}$, $R_3 = 7\text{-Br}$
 б) $R_1 = 6\text{-Me}$, $R_2 = 5\text{-Br}$, $R_3 = 8\text{-Br}$
 в) $R_1 = 7\text{-Me}$, $R_2 = 5\text{-Br}$, $R_3 = 8\text{-Br}$
 г) $R_1 = 8\text{-Me}$, $R_2 = 5\text{-NO}_2$, $R_3 = 7\text{-Br}$.

Эти соединения могут быть использованы для синтеза ингибиторов моноаминоксидазы (МАО).

МАО является важным ферментом, который катализирует дезаминирование важнейших нейромедиаторов и биогенных аминов, участвующих также в регуляции функций сердечно-сосудистой системы, роста и деления клетки.

Ингибиторы МАО находят применение в медицине как лекарственные средства.

Известен 5-бром-8-метилхинолин, из которого через 5-бром-8-бромметилхинолин получают 5-бром-8-(N-метил-N-2-пропинил)аминометилхинолин - ингибитор МАО [1].

Основным недостатком излучения этого ингибитора является использование на стадии синтеза промежуточного 5-бром-8-метилхинолина - дорогостоящего и дефицитного серебра.

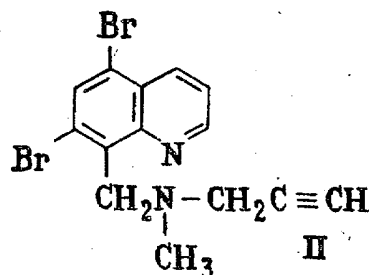
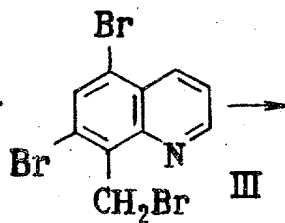
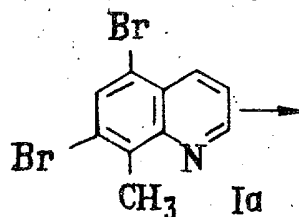
Целью изобретения является поиск новых промежуточных продуктов для синтеза ингибиторов МАО более простым и доступным способом.

Поставленная цель достигается получением новых соединений общей формулы (I), которые могут быть использованы как промежуточные продукты в синтезе ингибиторов МАО.

Соединения общей формулы (I) получают взаимодействием соответствующих производных хинолина с N-бромсукцинимидом (БСИ) в концентрированной серной кислоте в мольных соотношениях хинолин-БСИ 1:2 при 50-60°C.

Полученные соединения применяют в качестве промежуточных продуктов в синтезе ингибиторов МАО. Для получения ингибиторов, например, формулы (II), соединение Ia обработкой БСИ в четыреххлористом углероде в присутствии перекиси бензоила превращают в бромметильное производное III, которое при реакции с N-ме-

тилпропаргиламином дает соответствующий бромзамещенный ингибитор МАО формулы II по реакции



Ингибиторы, полученные на основе производных Ia-г, обладают выраженной антимоноаминоксидазной активностью и избирательностью по отношению к различным субстратам МАО. Так, 5,7-дибром-8-(N-метил-N-2-пропил)аминометилхинолин (II) в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ моль практически полностью (97-0,9%) ингибирует дезаминирование серотонина митохондриями печени крысы и только частично (42-8,15%) - дезаминирование 2-фенилэтиламина. Величины J_{50} для этих субстратов различаются почти на два порядка: $3 \cdot 10^{-8}$ моль и $1,5 \cdot 10^{-6}$ моль соответственно. Такой избирательностью не обладает выбранный в качестве наиболее близкого аналога 5-бром-8-(N-метил-N-2-пропинил)аминометилхинолин. Величины J_{50} для серотонина и 2-фенилэтиламина составляют $2,5 \cdot 10^{-8}$ и $4 \cdot 10^{-8}$ моль соответственно. Следовательно, соединение формулы (II), содержащее два атома брома в молекуле, является мощным избирательным ингибитором МАО типа А митохондрий печени крысы.

Таким образом, изобретение позволяет удешевить и упростить способ получения промежуточных соединений для синтеза мощных избирательных ингибиторов МАО.

Пример 1. Бромирование 6-, 7-, 8-метилхинолинов посредством БСИ.

Перемешивают 3 ч при 50-60° смесь 0,015 моль соответствующего хинолина и 0,03 моль БСИ в 20 мл 93-94% H_2SO_4 . После завершения реакции смесь охлаждают, выливают в 500 мл воды и при pH=1 отделяют осадок, который экстрагируют хлороформом, сушат $MgSO_4$, растворитель упаривают и получают хроматографически чистый продукт (система для хроматографирования - бензох-этилацетат-уксусная кислота, 100:50:1/А). Маточный раствор подщелачивают 45%-ным раствором КОН до pH=10, охлаждают и экстракцией хлороформом выделяют дополнительное количество 6-, 7- или 8-метилбромзамещенных хинолинов Ia-в, очищенных хроматографией на пластинках с силикагелем в системе А.

Выходы и свойства полученных соединений см. в табл. 1 и 2.

Пример 2. Бромирование 5-нитро-8-метилхинолина.

Нагревают при 60° смесь 1,98 г (0,01 моль) 5-нитро-8-метилхинолина и 1,96 г (0,011 моль) БСИ в 20 мл 100%-ной серной кислоты, обрабатывают, как описано в примере 1, выделенное производное кристаллизуют из n-пропилового спирта.

Пример 3. 5,7-дибром-8-бромметилхинолин (III).

Кипятят 5 ммоль 5,7-дибром-8-метилхинолина и 5 ммоль БСИ в 40 мл четыреххлористого углерода при облучении лампой 200 Вт, через 2 ч осадок отделяют, растворитель упаривают и получают производное III (табл. 1).

Пример 4. 5,7-дибром-8-(N-метил-N-2-пропинил)аминометилхинолин (II).

Перемешивают при 20° С раствор 1,5 моль 5,7-дибром-8-бромметилхинолина и 1 мл N-метилпропаргиламина,

через 40 мин реакционную смесь упаривают, остаток растворяют в эфире, осадок отделяют, после упаривания маточного раствора получают ингибитор. Навеску ингибитора обрабатывают 5 мл 0,1 н. HCl, в течение 10 мин упаривают, сушат над пятиокисью фосфора при 1 мм рт.ст., получают дигидрохлорид 5,7-дибром-8-(N-метил-N-2-пропинил)-аминометилхинолина. ИК-спектр: 2130 (C=C), 2308 (C≡CH) cm^{-1} .

Найдено, %: C 38,5; H 3,4.

$C_{14}H_{14}Br_2Cl_2N_2$.

Вычислено, %: C 38,0; H 3,2.

Пример 5. Антимоноаминоксидная активность дигидрохлорида 5,7-дибром-8-(N-метил-N-2-пропил)-аминометилхинолина.

В качестве источника MAO использовали фракции митохондриальных мембран печени крысы. Инкубационные пробы объемом 1,8 мл содержали 50 мМ фосфатный буфер pH=7,4, 3 мг белка митохондриальных мембран, ингибитор и субстрат. Контрольные пробы ингибитор не содержали. Суспензию митохондриальных мембран в буфере преинкубировали с исследуемыми соединениями в течение 30 мин при 37° в атмосфере кислорода. В качестве субстратов использовали амины в оптимальных концентрациях: серотонин креатинсульфат-10 мкмоль, гидрохлориды 2-фенилэтиламина - 0,8 мкмоль, содержание белка определяли по методу Лоури. Соединение ингибирует дезаминирование серотонина при концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ моль на 97-0,9% и при этой же концентрации на 42-8,15% ингибирует дезаминирование 2-фенилэтиламина. J_{50} для серотонина $3,3 \cdot 10^{-8}$ моль, J_{50} для 2-фенилэтиламина - $1,5 \cdot 10^{-6}$ моль.

Таким образом, на основе предлагаемых новых соединений общей формулы (I), полученных простым и доступным способом, могут быть синтезированы мощные избирательные ингибиторы MAO.

Таблица 1

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C (из спирта)	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
			Br	N		Br	N
Ia	23	102-103	54,8	4,84	$C_{10}H_7Br_2N$	53,9	4,7
Ib	81	119-120	54,8	5,1	$C_{10}H_7Br_2N$	53,9	4,7

Продолжение табл. 1

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С (из спирта)	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
			Br	N		Br	N
Iв	78	115-116	53,9	5,1	$C_{10}H_7Br_2N$	53,9	4,7
Iг	69	127,5-129	29,87	10,8	$C_{10}H_7BrN_2O_2$	29,9	10,8
II	63	155-158	-	-	$C_{14}H_{11}Br_2Cl_2N_2$	-	-
III	80	151-153	63,3	4,0	$C_{10}H_6Br_3N$	63,2	3,7

Таблица 2
Спектры ПМР соединений общей формулы (1)

Соединение	Химический сдвиг, δ , м.д.							J, Гц			
	H ²	H ³	H ⁴	H ⁵	H ⁶	H ⁷	H ⁸	CH ₃	I ₂₃	I ₂₄	I ₃₄
Ia	8,93	7,49	8,48	-	7,98	-	-	С, 287 4,2	1,7	8,5	
Iб	8,98	7,51	8,60	-	-	7,96	-	2,60 4,2	1,7	8,6	
Iв	9,02	7,49	8,50	-	7,74	-	-	2,66 4,2	1,7	8,5	
Iг	8,93	7,55	8,84	-	8,25	-	-	2,83 4,2	1,7	8,7	

Примечание. Спектры ПМР получены на спектрометре Tesla BS-567 (100 мГц).
Образцы представляли собой растворы соединений в $CDCl_3$.
В качестве внутреннего стандарта использовали TMS.

Редактор С.Тимохина Составитель А.Подхалюзина
Техред Л.Микеш Корректор С.Шекмар

Заказ 4152/22

Тираж 384

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4