

# СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 547.831.7:547.541.521

## ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ ПОШУК СПОЛУК З ДІУРЕТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ СЕРЕД ПОХІДНИХ 2,7-ДИХЛОР-4-МЕТИЛХІНОЛІН-6-СУЛЬФАМІДІВ

І.С.Гриценко, Т.О.Олексієнко, Б.А.Самура, А.В.Таран, О.П.Матвійчук

Національний фармацевтичний університет

**З метою пошуку біологічно активних сполук з діуретичною активністю здійснено цілеспрямований синтез нових сульфамідів на основі 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-6-сульфо-хлориду. Проведено скринінгове дослідження похідних 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфамідів та вивчено їх вплив на видільну функцію нирок. Встановлено взаємозв'язок «структура – активність» та показано перспективність проведення подальшого цілеспрямованого синтезу з метою створення більш ефективних та менш токсичних діуретичних засобів.**

На теперішній час велика кількість населення має проблеми з серцево-судинною системою, які пов'язані з впливом різних факторів та є наслідком ведення нездорового способу життя, що, в свою чергу, призводить до виникнення серцевої недостатності, основними симптомами якої є затримка рідини в організмі та утворення набряків. Це є підтвердженням тісного взаємозв'язку функціонування серцево-судинної системи з видільною функцією нирок [2, 6-8].

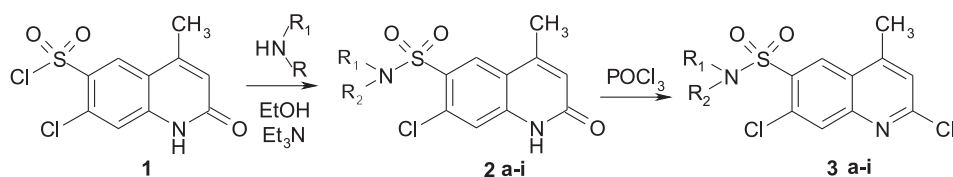
Для корекції порушень діяльності нирок та з метою встановлення функціональної рівноваги використовують діуретичні засоби. Основу сучасного арсеналу найбільш ефективних з них представляють сполуки гетероциклічної структури, в молекулі яких присутній сульфаніламідний фрагмент: тіазидні, петльові діуретики та інгібітори карбоангідрази [3]. При застосуванні даних препаратів крім бажаної тера-

певтичної дії спостерігається ряд побічних ефектів, таких як: гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз, ниркова енцефалопатія, гіперглікемія, гіперхолістеринемія та ін. [5, 9-10].

У зв'язку з цим важливою та актуальною проблемою сучасної фармацевтичної та медичної хімії залишається синтез нових більш ефективних та менш токсичних біологічно активних речовин для регуляції фільтраційно-реабсорбційної функції нирок.

Позитивні результати на наявність діуретичної активності було одержано при скринінгових біологічних дослідженнях серії похідних 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів [4], які мають структурну схожість з представниками тіазидних діуретиків. Тому, продовжуючи дослідження в даному напрямку, ми здійснили цілеспрямований синтез нових 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфамідів з метою встановлення залежності структура – фармакологічна активність (схема).

Хіноліноссульфохлорид (1), синтез якого проводять шляхом сульфохлорування хінолінового циклу надлишком кислоти хлоросульфонової, є зручним реагентом для подальших хімічних перетворень. Так, синтез цільових речовин здійснено за схемою, де в якості вихідної сполуки було використано 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлорид (1). При подальшій взаємодії сполуки 1 з аліфатичними, ароматичними, гетероциклічними амінами в спиртовому середовищі в присутності триетиламіну синтезовано проміжні 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-6-сульф-



а.  $R_1=H$ ,  $R_2=C_6H_5$ ; б.  $R_1=H$ ,  $R_2=CH_3$ ; в.  $R_1=R_2=H$ ; г.  $R_1=H$ ,  $R_2=2-OCH_3-C_6H_5$ ;  
 е.  $R_1=H$ ,  $R_2=3-NO_2-C_6H_5$ ; є.  $R_1=R_2$ =морфолініл; ж.  $R_1=H$ ,  $R_2$ = $\alpha$ -гексил; з.  $R_1=H$ ,  $R_2=C_3H_7$ ;  
 и.  $R_1=H$ ,  $R_2=2-CH_3-C_6H_5$ ; і.  $R_1=CH_3$ ,  $R_2=CH_3$ .

Схема

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 4-метил-2,7-дихлорохінолін-6-сульфамідів (3а-і)

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Брутто-формула	Т. пл., °С	Вихід, %
3а	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	181-182	94
3б	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	175-176	85
3в	H	H	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	283-284	87
3г	H	2-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	167-168	80
3е	H	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	214-215	65
3є	морфолініл		C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	188-189	70
3ж	H	ц-гексил	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	219-220	72
3з	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	160-161	83
3и	H	2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	162-163	78
3і	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	198-199	83

аміди (2а-і). Шляхом подальшої модифікації хінолонового гетероциклу по лактамному фрагменту було одержано ряд 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфамідів (3а-і).

Одержані сульфаміди 3а-і представляють собою білі кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення (табл. 1), розчинні в етанолі, ДМФА і нерозчинні у воді. Структура сполук підтверджена даними ПМР-спектроскопії (табл. 2). У спектрах ПМР сигнал протону при сульфамідній групі сполук 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-алкілсульфамідів проявляється в більш сильному полі 7,84...8,08 м.д. в

порівнянні з аналогічними сполуками, які містять ароматичні замісники по С-6 положенню, сигнал яких зміщується в більш слабке поле 9,80...11,51 м.д.

Дослідження діуретичної активності синтезованих сполук 3а-і проводили на білих щурах лінії Вістар масою 150-180 г за методом Є.Б.Берхіна [3]. Кожна серія складалась з 7 тварин. Кожну з досліджуваних речовин вводили в еквімолярних дозах до гідрохлортіазиду у вигляді 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, одночасно з водним розчином у кількості 3% від маси тіла. В якості критерію фармакологічної активності обрано

Таблиця 2

Спектри ПМР 4-метил-2,7-дихлорохінолін-6-сульфамідів (3 а-і)

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.ч.					
	H <sub>хінол.</sub>			4-CH <sub>3</sub> <sub>хінол.</sub> (3H, c)	NH-SO <sub>2</sub>	R
	5-H (1H, c)	8-H (1H, c)	3-H (1H, c)			
3-а	8,67	8,12	7,58	2,68	10,80, 1H, c	7,25...6,88; 2 H, м (-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
3-б	8,59	8,20	7,66	2,74	7,89, 1H, кв, J=4,8x3	2,53; 3H, д, J=4,8 (-NH-CH <sub>3</sub> )*
3-в	8,66	8,20	7,67	2,72	7,84, 2H, c	-
3-г	8,44	8,20	7,62	2,59	9,80, 1H, c	7,29...7,04; 2 H, м (H <sub>аром.</sub> ) 6,93...6,77; 2 H, м (H <sub>аром.</sub> ) 3,38; 3H, c (-OCH <sub>3</sub> )
3-е	8,80	8,19	7,68	2,76	11,51, 1H, c	7,97; 1H, c (H <sub>аром.</sub> ) 7,81, 1H, д, J=7,7 (H <sub>аром.</sub> ) 7,61...7,43, 2 H, м (H <sub>аром.</sub> )
3-є	8,62	8,24	7,68	2,75	-	3,65...3,55; 4H, м (-N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ) 3,28...3,19; 4H, м (O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
3-ж	8,65	8,20	7,67	2,74	8,09, 1H, д, J=8,10	0,97...0,7; 10 H, м -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> 3,19...3,22; 1H, м (-CH-NH)**
3-з	8,61	8,20	7,67	2,74	8,08; 1H, т, J=5,7x2	0,76; 3H, т J=7,3x2 (-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) 1,37; 2H, скст. J=7,2x5 (-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) 2,84; 2H, кв J=6,2x3 (-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
3-и	8,47	8,26	7,64	2,61	10,05; 1H, c	2,16; 1H, c (-CH <sub>3</sub> ) 7,20...6,89; 4 H, м (-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
3-і	8,58	8,23	7,68	2,75	-	2,86; 6H, c (-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

\* сигнал метильного протону перекривається сигналом ДМСО розчинника; \*\* сигнал алкільного протону перекривається сигналом води розчинника.

Діуретична активність 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфамідів

Сполука	Доза, мг/кг	Діурез в мл, через			
		2 години		4 години	
		M ± m	в % до контролю	M ± m	в % до контролю
3-а	31,1	2,87 ± 0,03	157,7	4,66 ± 0,18	123,3
3-б	25,8	3,01 ± 0,12	165,4	7,13 ± 0,21	188,6
3-в	24,6	3,54 ± 0,68	194,5	5,49 ± 0,42	145,2
3-г	33,6	3,53 ± 0,95	193,9	6,37 ± 1,20	166,7
3-е	34,9	3,65 ± 0,22	200,5	4,90 ± 0,13	129,6
3-є	30,5	2,91 ± 0,69	159,9	5,60 ± 0,70	148,1
3-ж	31,6	3,29 ± 0,10	180,7	6,69 ± 1,10	176,9
3-з	28,2	3,18 ± 0,23	174,7	6,56 ± 0,09	173,5
3-и	32,2	3,33 ± 0,62	182,9	4,74 ± 0,56	153,4
3-і	27,0	2,96 ± 0,03	162,6	7,51 ± 0,32	198,7
Гідрохлортіазид	25,0	2,81 ± 0,11	154,4	5,64 ± 0,19	177,9
Контроль	-	1,82 ± 0,12	100	3,78 ± 0,27	100

об'єм сечі піддослідних тварин, розрахований у відсотках у порівнянні з контролем. Результати діуретичної активності представлені в табл. 3.

Аналіз отриманих результатів показує, що досліджувані 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфаміди (**3а-і**) проявляють виражену діуретичну активність.

Найменшу активність по відношенню до препарату порівняння проявив 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонілфеніламід (**3-а**). Так, введення нітрогрупи в мета-положення фенільного радикалу (**3-е**) приводить до незначного підвищення (на 6,3%) діуретичної активності, а введення метильної або ж метоксигрупи в орто-положення фенільного радикалу (**3-и, 3-г**) – на 30,1-43,4% відповідно.

Діуретична активність 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфаміду (**3-в**) знаходиться в межах 145,2%. Введення метильної групи, подовження чи розгалуження алкільного ланцюга сприяє підвищенню діурезу. Так, пропіламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти (**3-з**) перевищує активність сполуки **3-в** на 31%, 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонметиламід (**3-б**) – на 43,4% та перевищує активність гідрохлортіазиду на 15,1%, а диметиламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти (**3-и**) посилює діурез на 20,8% по відношенню до препарату порівняння.

Введення циклогексильного радикалу по С-6 положенню хінолінового гетероциклу (**3-ж**) підвищує діурез до рівня гідрохлортіазиду; 2,7-дихлор-4-метил-6-(морфолін-4-сульфоніл)-хінолін (**3-є**) проявив активність у межах 148,1%.

Виходячи з попередніх досліджень [4], ми встановили вплив заміщення гідроксильної групи атомом хлору на видільну функцію нирок піддослідних тварин. Аналізуючи результати, було встановлено перевагу 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-алкілсульф-

амідів (**3-б, 3-в, 3-з**) над 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-алкілсульфамідами, але активність 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонілфеніламіду (**3-а**) знижується. Введення замісника по фенільному радикалу (**3-г, 3-е, 3-и**) приводить до підвищення діуретичної активності на відміну від 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-арилсульфамідів.

Отже, з вищезазначеного можна зробити висновки про доцільність та перспективність досліджуваних сполук (**3а-і**) для подальшого вивчення та пошуку нових БАР з діуретичною активністю.

#### Експериментальна частина

Спектри <sup>1</sup>H ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-d<sub>6</sub> на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота – 200 МГц, внутрішній стандарт – ТМС.

4-Метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлорид (**1**) та 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміди (**2а-і**) синтезовані за раніше описаною методикою [4].

#### 4-Метил-2,7-дихлорхінолін-6-фенілсульфамід (**3а**).

Беруть 3,49 г (0,01 моль) 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-фенілсульфаміду (**2-а**), 6 мл POCl<sub>3</sub> і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Відганяють надлишок POCl<sub>3</sub> під зниженим тиском. Реакційну суміш розбавляють водою та додають гідрокарбонат натрію до слабко-лужного середовища. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Вихід – 3,45 г (94%).

Аналогічно синтезують сполуки **3 б-і**.

#### ВИСНОВКИ

1. З урахуванням подібності хімічної структури відомих діуретичних засобів синтезовано ряд нових 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфамідів взаємодією 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлори-

ду з аліфатичними, ароматичними та гетероциклічними амінами.

2. Проведено вивчення діуретичної активності одержаних сполук. За результатами досліджень встановлено перевагу ефективності 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-алкілсульфамідів над досліджуваними спо-

луками з ароматичними та гетероциклічними замісниками.

3. Аналізуючи взаємозв'язок «структура – активність», ми показали, що 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфаміди більш ефективні по відношенню до 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. // *Хим.-фарм. журн.* – 1977. – Т. 11, №5. – С. 3-11.
2. Литвинова О.Н., Березнякова М.Е. // *Експеримент. і клін. медицина.* – 2011. – №1 (50). – С. 61-64.
3. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: Пособие для врачей.* – М.: Новая Волна, 2008. – 1206 с.
4. Цапко Т.О., Гриценко І.С., Зубков В.О. та ін. // *Вісник фармації.* – 2009. – №3 (59). – С. 7-10.
5. Ekman M., Bienfait-Beuzon C., Cost J.J. // *J. Hum. Hypertens.* – 2008. – №22 (12). – P. 845-855.
6. Fagard R.H. // *Heart.* – 2012. – №98. – P. 254-261.
7. Gupta A., Stehlik J., McNutly S. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – №57. – 199 p.
8. Jenkins P.G. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – №364. – P. 2066-2069.
9. Jeon U.S. // *Korean J. Med.* – 2011. – №80 (1). – P. 8-14.
10. Patiakas S. // *J. of Hypertension.* – 2010. – №28. – P. 555-558.

УДК 547.831.7:547.541.521

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННИЙ ПОИСК ДИУРЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 2,7-ДИХЛОРО-4-МЕТИЛХИНОЛИН-6-СУЛЬФАМИДОВ

І.С.Гриценко, Т.А.Алексеевко, Б.А.Самура, А.В.Таран, А.П.Матвійчук

С целью поиска биологически активных соединений с диуретической активностью осуществлён целенаправленный синтез новых сульфамидов на основе 4-метил-7-хлор-1,2-дигидрохинолин-6-сульфохлорида. Проведено скрининговое исследование производных 2,7-дихлор-4-метилхинолин-6-сульфонамидов, изучено их влияние на выделительную функцию почек. Установлена взаимосвязь «структура – активность» и показана перспективность проведения дальнейшего целенаправленного синтеза с целью создания более эффективных и менее токсичных диуретических средств.

UDC 547.831.7:547.541.521

THE PURPOSEFUL SEARCH OF DIURETIC AGENTS AMONG THE DERIVATIVES OF 2,7-DICHLORO-4-METHYLQUINOLINE-6-SULFAMIDES

I.S.Gritsenko, T.O.Oleksiyenko, B.A.Samura, A.V.Taran, O.P.Matviychuk

The purposeful synthesis of new sulfonylamides with the diuretical activity has been done using 4-methyl-7-chloro-1,2-dihydroquinoline-6-sulfonylchloride in order to search biologically active substances. The screening of 2,7-dichloro-4-methylquinoline-6-sulfamide derivatives has been carried out and their influence on the excretory function of the kidneys in rats has been studied. The structure-activity relationship has been determined. The perspective of further synthesis for development of more effective and less toxic diuretic agents has been shown.