

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Цапко Тетяна Олександрівна

УДК 547.541.521:547.544.3:547.831:615.076

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СУЛЬФОПОХІДНИХ
4-МЕТИЛ-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-2-ОНІВ

15.00.02 – фармацевтична хімія і фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Гриценко Іван Семенович
*Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри медичної хімії*

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
Георгіянц Вікторія Акопівна
*Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії*

доктор фармацевтичних наук, професор
Коваленко Сергій Іванович
*Запорізький державний медичний університет,
професор кафедри фармацевтичної хімії*

Захист відбудеться «14» травня 2010 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2010 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

Л. М. МАЛОШТАН

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Одним із пріоритетних напрямків сучасної фармації є пошук біологічно активних речовин і створення на їх основі нових ефективних лікарських субстанцій. У цьому аспекті цікавими об'єктами дослідження протягом останніх років є похідні хіноліну, що обумовлено з одного боку широким спектром їх біологічної активності, а з іншого – потенціалом синтетичних перетворень для створення їх різноманітних похідних. Сучасною медициною успішно застосовуються препарати на основі хіноліну як протималярійні й антибактеріальні лікарські засоби, відомі також сполуки з протитуберкульозною, антигіпертензивною, проти-запальною та іншими видами біологічної дії. При цьому сульфопохідні хінолінів є достатньо маловивченим класом сполук як з точки зору хімічних перетворень, так і їх фармакологічної активності.

Отже, одержання сульфопохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів та вивчення їх біологічних властивостей є актуальним та перспективним напрямком досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України «Хімічний синтез і аналіз біологічно-активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (номер державної реєстрації 0103U000475).

Мета і завдання дослідження. Основною метою роботи є розробка методів синтезу сульфамідів і сульфонів на основі 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів, вивчення їх фізико-хімічних і фармакологічних властивостей та дослідження закономірностей зв'язку «структура – біологічна активність».

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні завдання:

- дослідити напрямок перебігу реакції сульфохлорування 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів у залежності від розташування замісників у бензольному кільці хіноліну та розробити препаративні методи одержання сульфамідів і сульфонів з 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-оновим фрагментом;
- довести структуру та вивчити фізико-хімічні властивості синтезованих сполук за допомогою сучасних методів аналізу;
- провести фармакологічні дослідження одержаних речовин і встановити закономірності зв'язку «структура – активність»;
- виділити найбільш перспективну біологічно активну сполуку для поглиблених фармакологічних досліджень.

Об'єкт дослідження – сульфопохідні 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів, їх синтез та дослідження.

Предмет дослідження – розробка методів синтезу, вивчення фізико-хімічних і біологічних властивостей сульфамідів і сульфонів з фрагментом 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону.

Методи дослідження – методи органічного синтезу, хімічні, фізичні та

фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (^1H ЯМР- та ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, хроматографія в тонкому шарі сорбенту (ТШХ)), віртуальний комп'ютерний скринінг фармакологічної дії, методи дослідження біологічної активності сполук, статистичні методи обробки даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблені методи синтезу 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів, 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів та похідних 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілоцтової кислоти.

Досліджено напрямок перебігу реакції сульfoxлорування 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів у залежності від розташування замісників у бензольному кільці хіноліну. Встановлено, що у випадку незаміщеного 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону, його 8-метил-, 8-метокси- та 7-хлор-похідних продуктами реакції є відповідні 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульfoxлориди. Доведено, що сульfoxлорування 4,6-диметил-1,2-дигідрохінолін-2-ону перебігає по положенню 8 хінолінового циклу з утворенням 4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-8-сульfoxлориду, а у випадку 4,6,8-триметил-1,2-дигідрохінолін-2-ону реакція перебігає по положенню 3 та утворюється 3-(2-гідрокси-4,6,8-триметилхіноліл-3-сульфоніл)-4,6,8-триметил-1,2-дигідрохінолін-2-он.

Вперше запропоновано спосіб одержання 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів шляхом відновлення 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульfoxлориду до відповідної сульфінлової кислоти та її подальшого алкілування алкілгалогенідами, який захищено патентом України на корисну модель.

Вперше досліджено реакцію алкілування 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінлової кислоти алілбромідом. Встановлено, що в системі ДМСО/ K_2CO_3 утворюється суміш ізомерних аліл- та пропенілсульфонів. Відпрацьовано умови одержання чистого 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону в системі ацетонітрил/ K_2CO_3 .

В процесі виконання роботи синтезовано 107 нових сполук, серед яких знайдені речовини з антимікробною, діуретичною та гемостатичною дією, а також виявлено певні закономірності зв'язку між хімічною будовою та фармакологічною активністю досліджених речовин.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені методи синтезу та виявлені закономірності зв'язку «структура – активність» можуть бути використані надалі для цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин з антимікробною, діуретичною та гемостатичною активностями серед сульfoxпохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів.

Результати наукових досліджень впроваджено в науково-дослідний та навчальний процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»; кафедри фармацевтичної та токсикологічної хімії Донецького національного медичного університету ім. Горького; кафедри якості, стандартизації та

сертифікації ліків ІПКСФ Національного фармацевтичного університету; кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет».

За результатами досліджень запропоновано для поглибленого фармакологічного дослідження *n*-бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти, який проявляє виражену діуретичну активність (захищено патентом України на корисну модель).

Особистий внесок здобувача. Автором проведено літературно-патентний пошук джерел інформації за темою дисертаційної роботи, виконано експериментальну синтетичну частину роботи, здійснено ТШХ та інтерпретацію ¹H ЯМР-, ІЧ- і мас-спектрів одержаних сполук, узагальнено результати біологічних досліджень, а також проведено аналіз зв'язку «будова – фармакологічна активність».

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертації доповідався на Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008), на науково-практичних конференціях: III Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених (Дніпропетровськ, 2007), X Конференції молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України (Одеса, 2007), «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2009), «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2008), V International conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles» (Харків, 2009).

Публікації. За результатами досліджень опубліковано 4 статті у фахових наукових виданнях, 6 тез доповідей, одержано 2 патенти на корисну модель.

Структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Загальний обсяг дисертації складає 113 сторінок. Робота ілюстрована 55 схемами, 35 рисунками і 26 таблицями. Перелік використаних літературних джерел містить 196 найменувань, з яких 172 – іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

1. Сульфохлорування 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів і синтез сульфамідів на їх основі як потенційних антимікробних засобів. З метою пошуку біологічно активних сполук серед похідних хінолонів цікаво було здійснити синтез сульфамідів на основі 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів. Такий вибір об'єктів дослідження обумовлений, по-перше, тим, що даний клас сполук є маловивченим, а по-друге, перспективністю об'єднання хінолонового гетероциклу та сульфаніламідного фрагменту як шляху створення речовин із потенційною антимікробною дією (рис. 1).

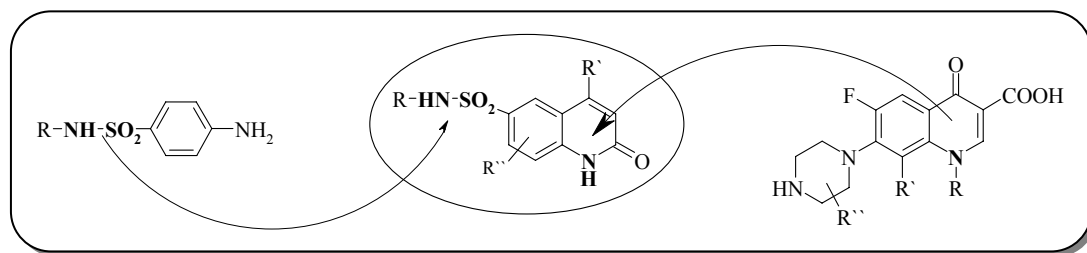
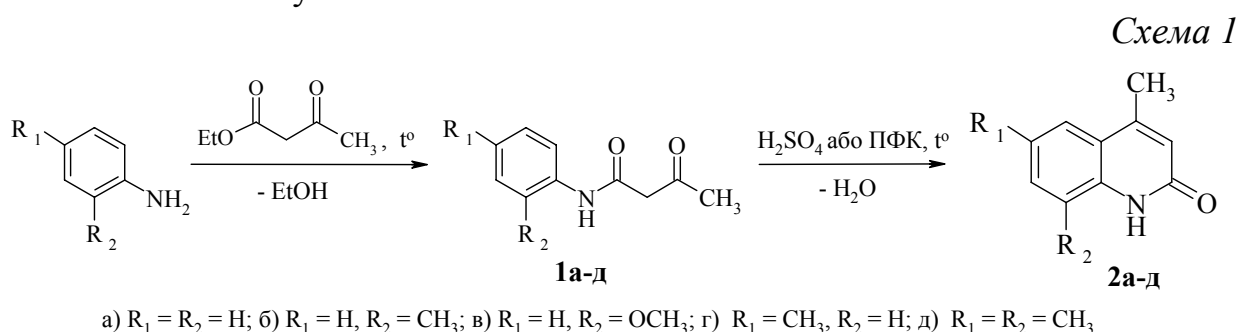
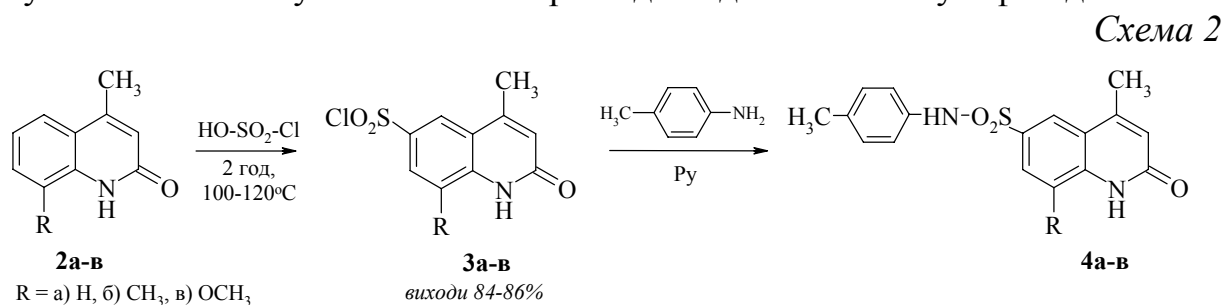


Рис. 1. Стратегія пошуку нових антибактеріальних засобів серед сульфамідів 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів.

Синтез вихідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (**2а-д**) було здійснено за методом Кнорра (схема 1) шляхом конденсації відповідних *o*- та/або *n*-заміщених анілінів з ацетооцтовим естером у середовищі *o*-ксилолу та подальшої гетероциклізації анілідів ацетооцтової кислоти (**1а-д**) в умовах кислотного каталізу.



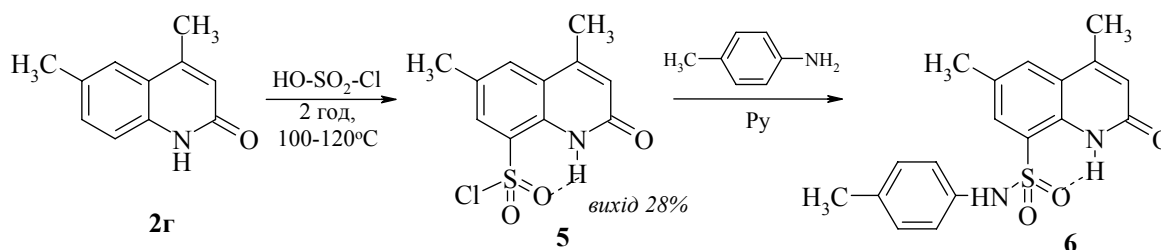
Для одержання сульфопохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів нами було здійснено сульфохлорування вихідних сполук **2а-д** та досліджено напрямок перебігу даної реакції в залежності від розташування замісників у бензольному кільці хінолонового циклу. Згідно з літературними даними у випадку відсутності замісників у бензольному кільці 1,2-дигідрохінолін-2-онів дана реакція перебігає по положенню 6. За результатами сульфохлорування як незаміщеного в бензольному кільці 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**2а**), так і його 8-метил- (**2б**) та 8-метоксипохідних (**2в**) нами також було встановлено, що реакція відбувається з утворенням відповідних 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридів (**3а-в**) (схема 2). Структури всіх одержаних сульфохлоридів були підтверджені за результатами аналізу 1H ЯМР-спектрів відповідних *n*-толілсульфамідів.



Цікаво було дослідити напрямок перебігу реакції сульфохлорування у випадку наявності замісника в положенні 6 хінолінового циклу. Так, було показано, що в результаті взаємодії 4,6-диметил-1,2-дигідрохінолін-2-ону

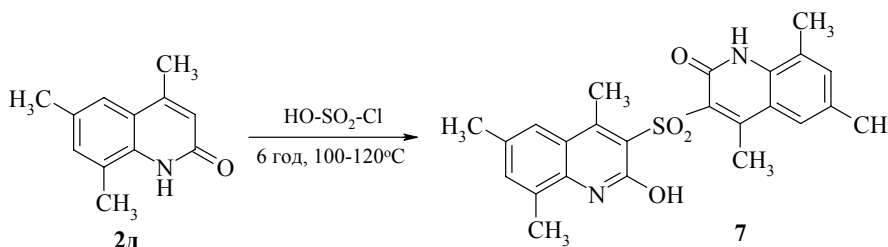
(2г) з хлорсульфоною кислотою електрофільне заміщення відбувається по положенню 8 з утворенням відповідного 4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-8-сульфохлориду (5) (схема 3). На відміну від сполук 3а-в та 4а-в сульфохлорид 5 та відповідний *n*-толілсульфамід 6 легко розчиняються у воді. Дану особливість можна пояснити утворенням внутрішньо-молекулярного водневого зв'язку. Згідно з теоретичними розрахунками, відстань між сульфонільною групою та NH-групою гетероциклу (довжина O...H-зв'язку) складає 2,09 Å, а кут між зв'язками S=O та O...H дорівнює 103,47°, що відповідає умовам утворення водневого зв'язку. Цей факт було підтверджено за допомогою ІЧ-спектроскопії за наявності батохромного зсуву смуги валентних коливань NH-групи в спектрі *n*-толілсульфаміду 6.

Схема 3



Значно більший інтерес викликало проведення реакції сульфохлорування при наявності замісників у положеннях 6 та 8, тобто обох найбільш реакційнодатних положеннях хінолонового циклу. В даному випадку теоретично реакція може відбуватися за участю атома вуглецю в положенні 3, або менш реакційнодатних положень бензольного кільця, а саме вуглецевих атомів С-5 та С-7, або взагалі не перебігати. Експериментальним шляхом було встановлено, що сульфохлорування 4,6,8-триметил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (2д) відбувається в достатньо жорстких умовах, а саме при нагріванні в середовищі хлорсульфонової кислоти при 100-120°C протягом 6 год. Шляхом очистки з реакційної суміші було виділено індивідуальну сполуку 7 (схема 4) з виходом 15%, яку за даними ¹H ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії було ідентифіковано як 3-(2-гідрокси-4,6,8-триметилхіноліл-3-сульфоніл)-4,6,8-триметил-1,2-дигідрохінолін-2-он.

Схема 4



У спектрі сполуки 7 відсутній сигнал протону в положенні 3 (рис. 2), що свідчить про перебіг реакції саме по даному положенню хінолонового циклу. Утворення біс-похідного підтверджує наявність у спектрі сульфону 7 синглетів чотирьох магнітно нееквівалентних протонів ароматичного кільця та 18 протонів шести метильних груп. При цьому сигнали двох метильних

груп у положеннях 4 та 4' зміщені в більш слабкі поля порівняно з аналогічними сигналами сульфамідів **4a-в** та **6**. Цей факт може додатково свідчити про наявність акцепторної сульфонільної групи в положенні 3. Характер сигналів ^1H ЯМР-спектру свідчить про несиметричність молекули, що можна пояснити наявністю лактим-лактамною таутомерії. Згідно даних квантово-хімічних розрахунків лактимна форма одного хінолонового фрагменту при сульфонільній групі може стабілізуватися за рахунок утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між ОН-групою в положенні 2 та киснем сульфонільної групи.

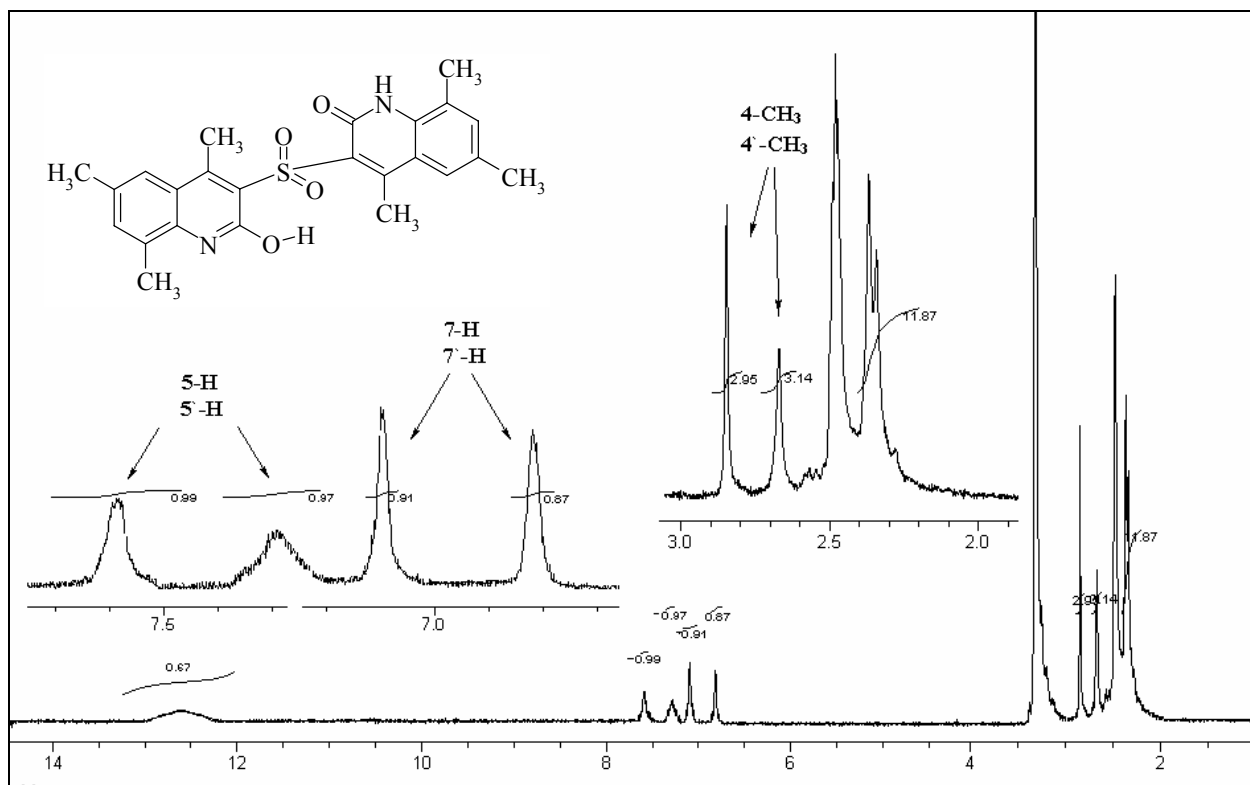
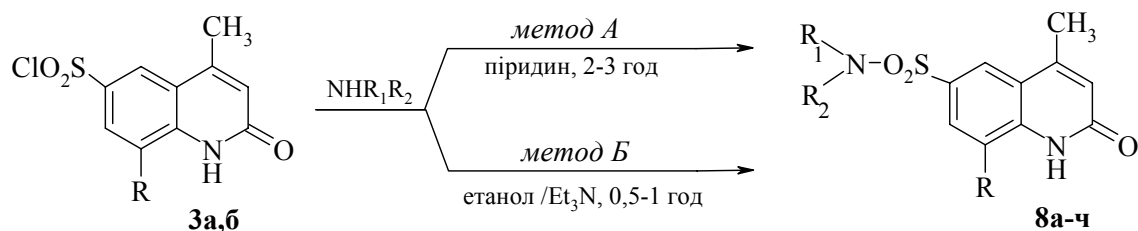


Рис. 2. ^1H ЯМР-спектр 3-(2-гідрокси-4,6,8-триметилхіноліл-3-сульфоніл)-4,6,8-триметил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**7**).

Проведене дослідження реакції сульфохлорування 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів дозволило обрати 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориди (**3a,b**), які утворюються з високими виходами, як вихідні сполуки для подальшого синтезу широких рядів сульфамідів як потенційних антимікробних засобів.

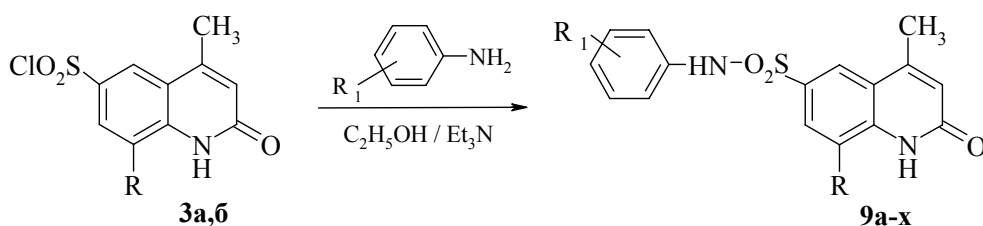
Синтез 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-алкілсульфамідів (**8**) було здійснено шляхом взаємодії сульфохлоридів **3a,b** із первинними та вторинними аліфатичними амінами (схема 5) у різних розчинниках, а саме: в середовищі піридину (*метод А*), а також у середовищі полярних протонних (етанол, пропанол-2) та апротонних (диметилформамід, діоксан) органічних розчинників у присутності триетиламіну або, в окремих випадках, із використанням в якості акцептору хлористого водню надлишку самого аміну (*метод Б*).



- 8: а) R=R₁=R₂=H; б) R=CH₃, R₁=R₂=H; в) R=R₁=H, R₂=CH₃; г) R=R₂=CH₃, R₁=H; д) R=H, R₁=R₂=CH₃;
 е) R=H, R₁=R₂=C₂H₅; є) R=CH₃, R₁=R₂=C₂H₅; ж) R=R₁=H, R₂=*n*-C₃H₇; з) R=CH₃, R₁=H, R₂=*n*-C₃H₇;
 и) R=R₁=H, R₂=*i*-C₃H₇; і) R=R₁=H, R₂=*n*-C₄H₉; ї) R=CH₃, R₁=H, R₂=*n*-C₄H₉; й) R=R₁=H, R₂=*n*-C₆H₁₃;
 к) R=CH₃, R₁=H, R₂=*n*-C₆H₁₃; л) R=R₁=H, R₂=CH₂C₆H₅; м) R=CH₃, R₁=H, R₂=CH₂C₆H₅;
 н) R=R₁=H, R₂=*u*-C₆H₁₁; о) R=CH₃, R₁=H, R₂=*u*-C₆H₁₁; п) R=R₁=H, R₂=CH₂CH=CH₂;
 р) R=R₁=H, R₂=тетрагідрофурилметил; с) R=R₁=H, R₂=фурилметил; т) R=CH₃, R₁=H, R₂=фурилметил;
 у) R=H, R₁+R₂=піперидиніл; ф) R=CH₃, R₁+R₂=піперидиніл; х) R=H, R₁+R₂=морфолініл;
 ц) R=CH₃, R₁+R₂=морфолініл; ч) R=H, R₁+R₂=піперазиніл

Цільові алкілсульфаміди **8** за обома методами були виділені з високими виходами (75-90%). При цьому препаративним і більш зручним у виконанні можна вважати *метод Б*, оскільки він дозволяє уникнути використання токсичного реактиву піридину та зменшити час перебігу реакції приблизно в 2-3 рази.

Для розширення ряду нових потенційних біологічно активних сполук у реакції з сульфохлоридами **3a,b** було використано також деякі амідни сульфанілової кислоти (як відомі антибактеріальні фармакофори) та ароматичні аміни (схема 6). Методику одержання аліфатичних сульфамідів **8** у полярних розчинниках (*метод Б*) було успішно застосовано для синтезу ряду сульфамідів **9a-x** (вихід 73-82%).



- 9: а) R=R₁=H; б) R=CH₃, R₁=H; в) R=H, R₁=2-CH₃; г) R=CH₃, R₁=2-CH₃; д) R=H, R₁=3-CH₃;
 е) R=CH₃, R₁=3-CH₃; є) R=H, R₁=2,4-диCH₃; ж) R=CH₃, R₁=2,4-диCH₃; з) R=H, R₁=3,4-диCH₃;
 и) R=CH₃, R₁=3,4-диCH₃; і) R=H, R₁=2,5-диCH₃; ї) R=CH₃, R₁=2,5-диCH₃; й) R=H, R₁=4-Br;
 к) R=CH₃, R₁=4-Br; л) R=H, R₁=4-OH; м) R=CH₃, R₁=4-OH; н) R=H, R₁=2-OCH₃;
 о) R=CH₃, R₁=2-OCH₃; п) R=H, R₁=4-OCH₃; р) R=CH₃, R₁=4-OCH₃; с) R=H, R₁=3-COOC₂H₅;
 т) R=CH₃, R₁=3-COOC₂H₅; у) R=H, R₁=4-SO₂NH₂; ф) R=H, R₁=4-SO₂NHCONH₂; х) R=H, R₁=4-SO₂NH-C₄H₃N₂-OMe

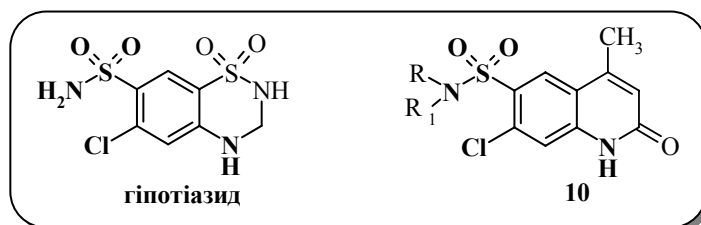
Зважаючи на структурні особливості одержаних 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів **8a-ч**, **4a,b** та **9a-x** (див. рис. 1), ми передбачали виявлення даним класом сполук антимікробної активності. Дані комп'ютерного прогнозування за допомогою програми PASS також

підтвердили високу ступінь імовірності антимікробної дії як для алкіл-, так і для арилсульфамідів, при цьому більш високі показники вірогідної активності характерні для ряду сульфамідів з ароматичними замісниками при атомі азоту сульфамідної групи ($P_a=0,420-0,825$; $P_i=0,004-0,025$).

Антимікробну активність алкілсульфамідів **8а-ч** і арилсульфамідів **4а,б** та **9а-х** вивчали на кафедрі мікробіології Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. **І. Л. Дикого** та на базі Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова під керівництвом проф. А. В. Мартинова. Для визначення антимікробної активності було використано метод дифузії препарату в агар «колодязями» та метод серійних розведень у рідкому поживному середовищі. Одержані результати підтвердили дані прогнозу PASS щодо наявності антибактеріальної дії в ряду вивчених алкілсульфамідів **8а-ч**, але рівень активності виявився помірним. Середній рівень чутливості до штамів *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *B. subtilis* виявили сполуки з метильним (**8в**), *n*-пропільним (**8ж**), фурилметильним (**8с**) та морфоліновим (**8х**, **8ц**) замісниками при сульфамідній групі. Більшість вивчених алкілсульфамідів **8** має також слабку протигрибкову активність по відношенню до *C. albicans*.

Результати мікробіологічного дослідження показали різке зменшення антимікробної дії в ряду ароматичних 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (**4а,б**, **9а-х**) порівняно з їх аліфатичними аналогами **8а-ч**, що не підтвердило дані прогнозу PASS. При ускладненні будови арильного радикалу або появі залишку сульфаноїлової кислоти спостерігається повне зникнення антимікробної активності (сполуки **9з-х**).

2. Спрямований пошук біологічно активних сполук із діуретичною дією серед 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів. Метою подальшого дослідження стало одержання речовин із потенційною діуретичною дією серед сульфопохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону. Враховуючи дані QSAR-аналізу відомих тіазидних діуретиків нами було запропоновано структуру **10**, яка відповідає більшості необхідних вимог QSAR та має значну структурну подібність до існуючих діуретиків.

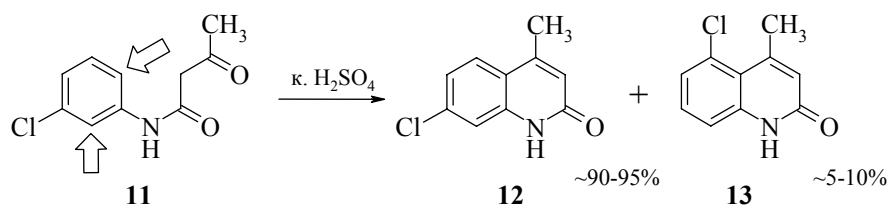


Для реалізації поставленої мети було здійснено наступні хімічні перетворення: синтез вихідного 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-2-ону, його сульфохлорування та подальше одержання ряду 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (**10**).

4-Метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-2-он (**12**) було одержано шляхом внутрішньомолекулярної циклізації *m*-хлораніліду ацетооцтової кислоти (**11**) (схема 7). Наявність двох реакційних центрів у молекулі сполуки **11** створює

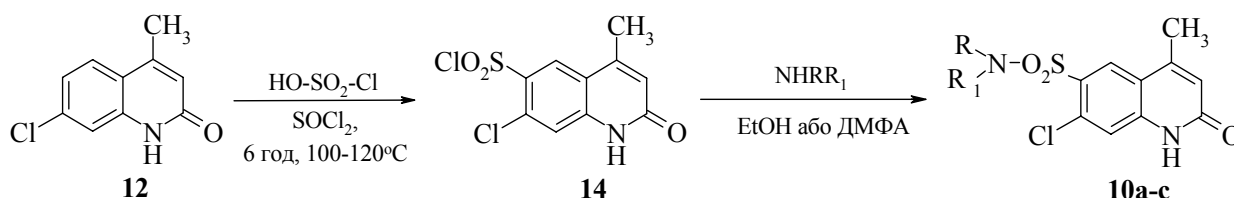
можливість утворення двох структурних ізомерів. Тому для вирішення питання про регіоселективність процесу циклізації нами було проаналізовано ^1H ЯМР-спектр неочищеного продукту реакції. В результаті було встановлено, що при анелюванні дійсно утворюються два ізомери: 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-2-он (**12**) як основний продукт і 4-метил-5-хлор-1,2-дигідрохінолін-2-он (**13**) як домішка в кількості приблизно до 5-10%. Таким чином, можна стверджувати, що внутрішньомолекулярна циклізація аніліду **11** перебігає регіоселективно, а від 5-хлорпохідного **13** можна легко позбавитися шляхом перекристалізації.

Схема 7



Сульфохлорування 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**12**) перебігає значно складніше в порівнянні з 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-оном (**2a**). Так, цільовий 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлорид (**14**) було одержано при нагріванні 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**12**) в середовищі хлорсульфонової кислоти протягом 6 год та додаванні наприкінці реакції тіонілхлориду (вихід 73%) (схема 8).

Схема 8



- а) $\text{R} = \text{R}_1 = \text{H}$; б) $\text{R} = \text{R}_1 = \text{CH}_3$; в) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$; г) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$; д) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{морфолініл}$;
 е) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{фурилметил}$; ж) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$; з) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$; і) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$;
 к) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; л) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; м) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 2\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; н) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 3\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$;
 о) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 4\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; п) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 2\text{-COOH-C}_6\text{H}_4$; р) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 3\text{-COOH-C}_6\text{H}_4$; с) $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 4\text{-COOH-C}_6\text{H}_4$

Синтез ряду цільових 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (**10**) було здійснено шляхом взаємодії сульфохлориду **14** з аліфатичними та ароматичними амінами в полярних розчинниках (виходи 62-77%).

Вивчення діуретичних властивостей одержаних 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (**10**) було здійснено на кафедрі біологічної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. Л. М. Вороніної. Дослідження проводили за методом Берхіна на білих щурах у дозах 0,5, 1,0 та 2,0 мг/кг, використовуючи як препарат порівняння гіпотіазид (рис. 3).

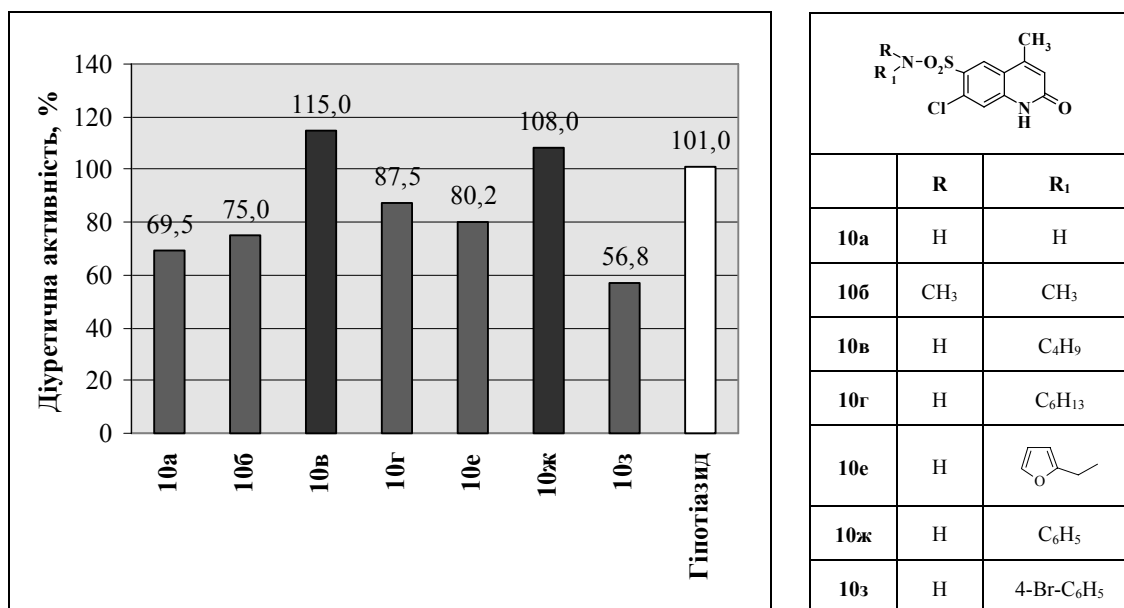


Рис. 3. Діуретична активність сульфамідів **10** у дозі 1 мг/кг.

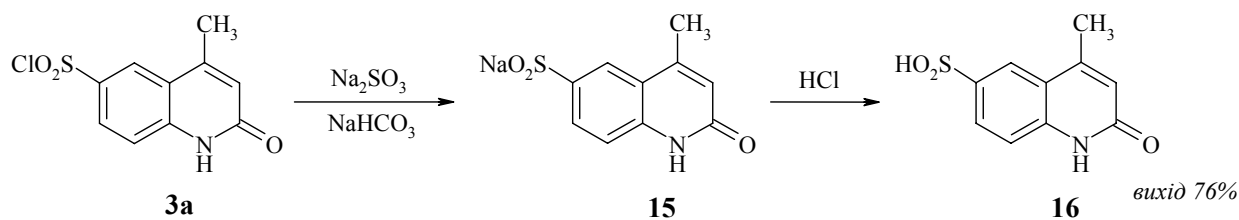
Одержані результати свідчать, що всі досліджені 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміди (**10**) проявляють діуретичну дію. Так, активність незаміщеного сульфаміду **10a** ($R=R_1=H$) становить 45-69,5% по відношенню до контролю, введення алкільних (CH_3 , $n-C_4H_9$, $n-C_6H_{13}$) та фурилметильного замісників приводить до підвищення діуретичної дії. При цьому найбільш виражену активність має *n*-бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфо кислоти (**10в**), який у дозі 1 мг/кг на 14% перевищує дію препарату порівняння в дозі 1,5 мг/кг. Цікаві результати виявив і анілід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфо кислоти (**10ж**), який у дозах 1 і 2 мг/кг виявив активність на рівні 108% та 111,5% відповідно. При цьому введення атома бром у *n*-положення арилсульфаміду (сполука **10з**) веде до зменшення активності.

Гостру токсичність речовин вивчали за експрес-методом Пастушенко на білих мишах при внутрішньошлунковому введенні. Результати свідчать про низьку токсичність сполук **10в** та **10ж** ($LD_{50} > 10\ 000$ мг/кг), тобто вони належать до V класу – практично нетоксичних речовин. Цей факт вигідно відрізняє нові сполуки від препарату порівняння гіпотіазиду, гостра токсичність якого складає 3 000 мг/кг.

3. Синтез і біологічна активність 6-сульфонілпохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону. Аналіз літературних даних свідчить, що більшість робіт, присвячених хімії сульфонів, стосується арилсульфонів, у той час як гетерилсульфони є достатньо маловивченим класом сполук. Враховуючи зазначене та продовжуючи дослідження сульфоновмісних похідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів нами було поставлено за мету одержати ряд 6-алкільсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів і вивчити їх фізико-хімічні та біологічні властивості. Для синтезу сульфонів було обрано зручний спосіб – алкілювання сульфінних кислот. Вихідну 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінну кислоту (**16**) було одержано шляхом

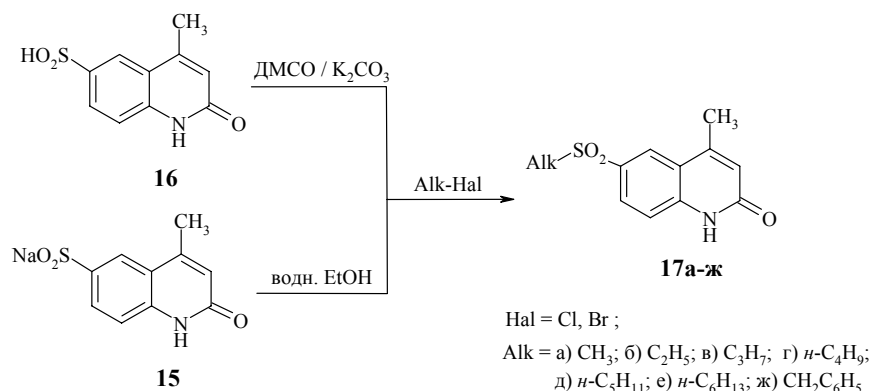
відновлення 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (**3a**) натрію сульфідом у лужному середовищі (схема 9).

Схема 9



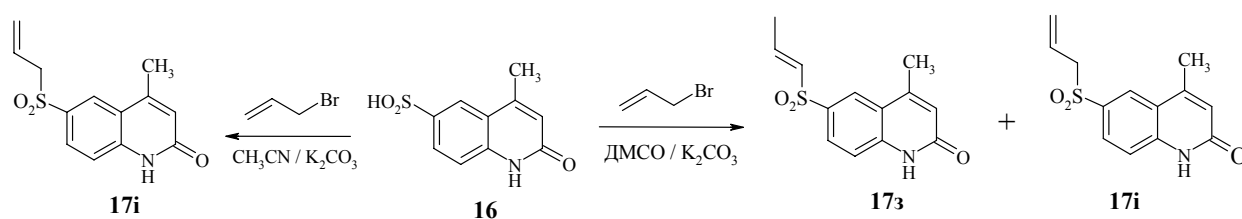
Синтез 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (**17a-ж**) було здійснено шляхом алкілування сульфінної кислоти **16** алкілгалогенідами у системах ДМСО / K_2CO_3 таДФМА / NaOH або її натрієвої солі **15** у водно-спиртовому середовищі (схема 10). При цьому було встановлено, що найбільш раціональним способом є використання системи ДМСО / K_2CO_3 , оскільки в даному випадку виходи цільових сполук є помітно більшими (68-85%), ніж в інших випадках (22-35%). Спосіб одержання 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів захищено патентом України на корисну модель.

Схема 10



Достатньо цікавими і неоднозначними виявилися результати взаємодії 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінної кислоти (**16**) з алілбромідом (схема 11).

Схема 11



При проведенні реакції алкілування за методикою одержання алкілсульфонів **17a-ж** у системі ДМСО / K_2CO_3 спостерігалось утворення суміші двох ізомерів – 4-метил-6-пропенілсульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**17z**) та 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**17i**) у співвідношенні $\approx 85\% : 15\%$. Приблизний вміст ізомерів було визначено за допомогою методу ^1H ЯМР-спектроскопії за інтегральними інтенсивностями сигналів протонів пропенільного й алільного залишків (рис. 4).

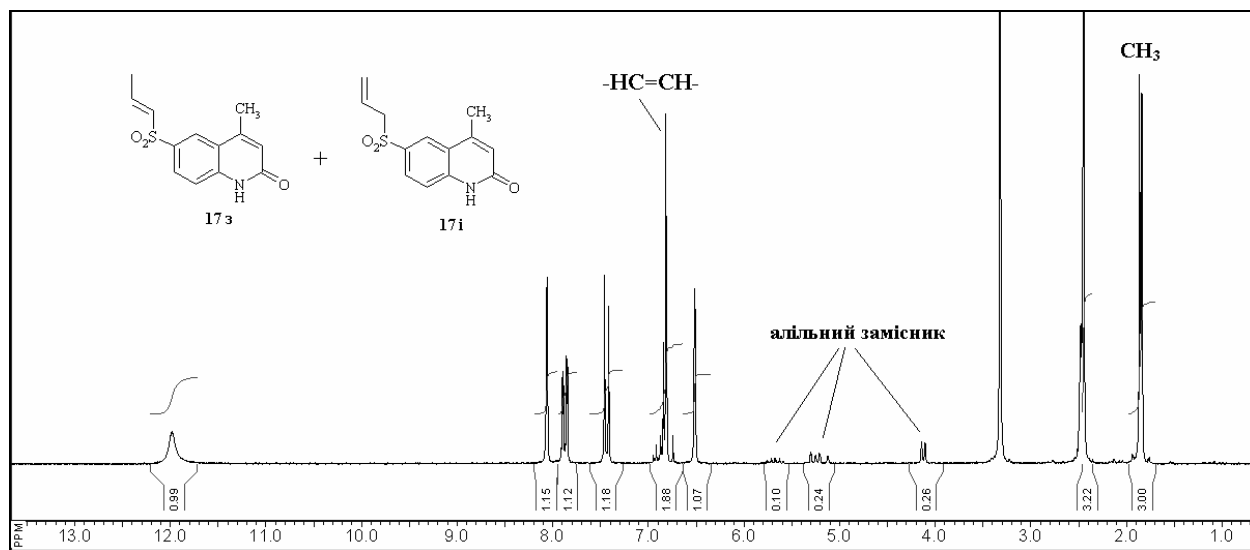
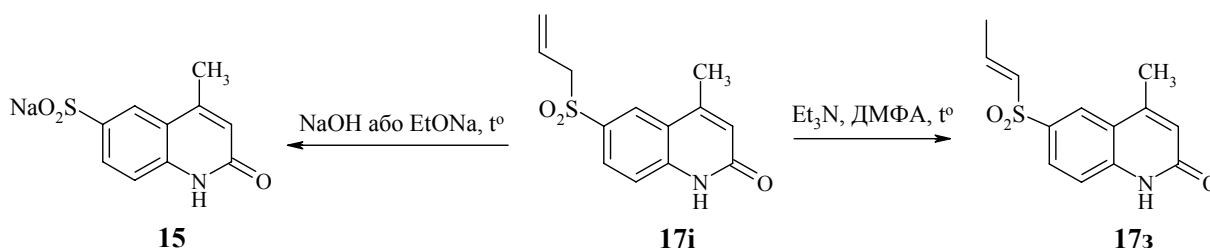


Рис. 4. ^1H ЯМР-спектр суміші 4-метил-6-пропенілсульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**17z**) та 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**17i**).

Варіювання тривалості нагрівання (від 30 хв до 12 год) і температури (20-90°C) у даній системі алкілування не приводило до зсуву рівноваги в бік утворення одного із зазначених ізомерів. Синтезувати 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-он (**17i**) без домішки продукту ізомеризації вдалося при зміні диметилсульфоксиду на менш полярний апротонний розчинник ацетонітрил.

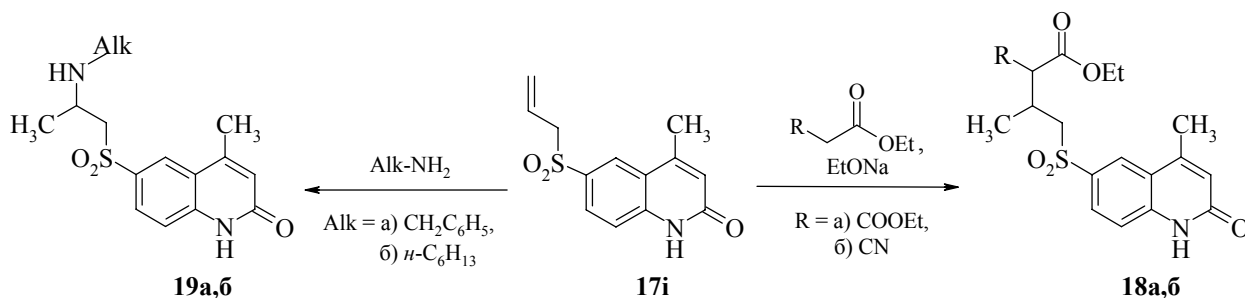
Для одержання 4-метил-6-пропенілсульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**17z**) в індивідуальному стані нами була здійснена спроба ізомеризації 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**17i**) в умовах основного каталізу. Було з'ясовано, що при багатогодинному кип'ятінні алілсульфону **17i** в піридині ізомеризація не перебігає і було виділено вихідну сполуку. При нагріванні в присутності таких основ як натрію гідроксид або натрію етилат відбувається відщеплення алільного радикалу та утворення відповідної натрієвої солі сульфїнової кислоти **15** (схема 12). Ізомерний α,β -ненасичений сульфон **17z** вдалося одержати при кип'ятінні алілсульфону **17i** в суміші ДМФА-триетиламін (1:1), але процес ізомеризації не перебігає повністю за рахунок встановлення в системі динамічної рівноваги. Незалежно від часу реакції (0,5–24 год) вміст вихідного алілсульфону **17i** складає близько 15-20%.

Схема 12



Наявність реакційноздатного алільного залишку 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**17i**) дало можливість здійснити реакції приєднання деяких нуклеофільних реагентів. Так, у результаті реакції алілсульфону **17i** з метиленактивними сполуками (діетиловим естером маленової кислоти та етиловим естером ціанооцтової кислоти) в умовах основного каталізу було одержано етилові естри 2-R-3-метил-4-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфоніл)бутанової кислоти (**18a,б**) із виходами 73-79% (схема 13).

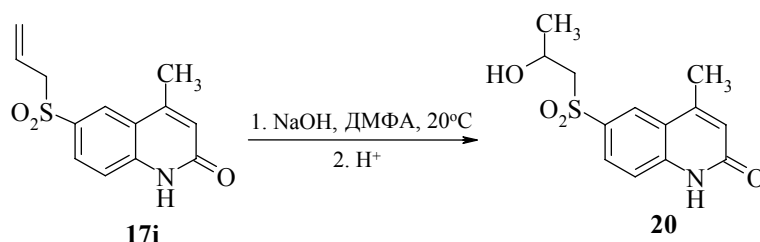
Схема 13



При дії на 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-он (**17i**) первинних аліфатичних амінів також утворюються продукти приєднання по β -положенню алільного радикалу, а саме 6-(2-алкіламінопропілсульфоніл)-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-они (**19a,б**) із помірними виходами (35-40%).

Як було зазначено вище, нагрівання алілсульфону **17i** у водних розчинах гідроксидів лужних металів призводить до утворення натрієвої солі 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти (**15**) (див. схему 12). Гідратацію по подвійному зв'язку було здійснено при дії натрію гідроксиду на розчин 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**17i**) в диметилформаміді при кімнатній температурі, в результаті чого одержано відповідний 6-(2-гідроксипропілсульфоніл)-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-он (**20**) (схема 14).

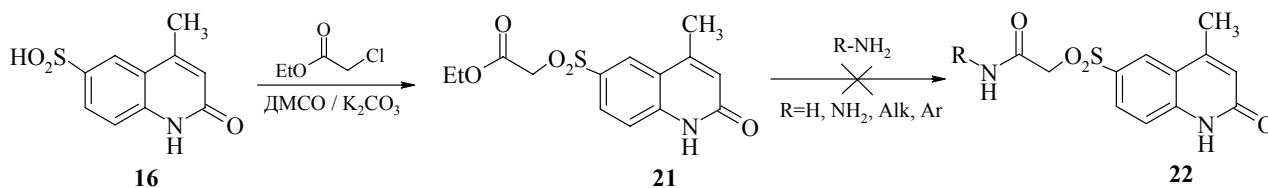
Схема 14



Як відомо, використання в якості алкілюючих реагентів похідних галогеноцтових кислот є розповсюдженим шляхом створення біологічно активних сполук. Дослідження останніх років показали, що сульфонілалкілкарбонові кислоти та їх похідні є цікавими об'єктами з точки зору вивчення біологічної активності. Тому нами було заплановано та здійснено синтез амідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфоніл-оцтової кислоти. Для реалізації поставленої задачі на першому етапі було одержано етиловий естер 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфоніл-

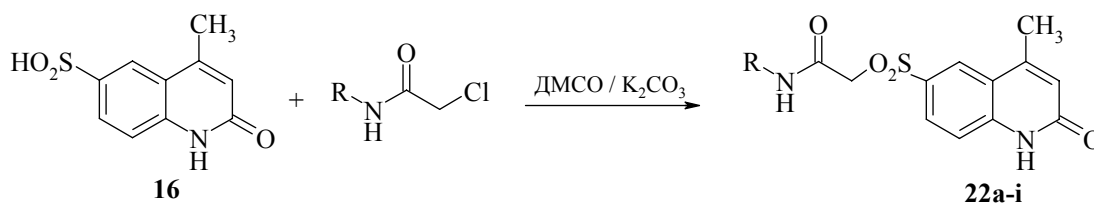
оцтової кислоти (**21**) з метою подальшого синтезу на його основі ряду цільових амідів **22** (схема 15).

Схема 15



Проте, всупереч очікуванню, етиловий естер 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаноїлоцтової кислоти (**21**) виявився неактивним у реакціях із аліфатичними та ароматичними амінами і, навіть, у взаємодії з гідразину гідратом. Тому синтез ряду амідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаноїлоцтової кислоти (**22a-i**) було здійснено шляхом алкілування 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти (**16**) амідами хлороцтової кислоти в системі ДМСО / K₂CO₃ (схема 16). Дане перетворення дозволило одержати цільові сполуки **22a-i** з виходами 69-83%.

Схема 16



- а) R=H; б) R=C₆H₅; в) R=CH₂C₆H₅; г) R=2-CH₃C₆H₄; д) R=3-CH₃C₆H₄; е) R=2-OCH₃C₆H₄;
ж) R=4-OCH₃C₆H₄; з) R=2-ClC₆H₄; и) R=2-FC₆H₄; і) R=2,4-диCH₃C₆H₃

Синтезовані 6-сульфонілохідні 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону були піддані фармакологічному скринінгу. На даний момент повідомлень щодо спектру біологічної активності гетерилсульфонів, а особливо хінолілсульфонів, надзвичайно мало. Згідно з даними комп'ютерного прогнозу PASS для алкілсульфонів **17** та амідів сульфаноїлоцтової кислоти **22** характерна висока вірогідність наявності впливу на систему згортання крові. Отже, нами було здійснено експериментальне дослідження антикоагулянтної / гемостатичної активності нових сполук, яке проводилось на кафедрі фізіології Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. Л. М. Малоштан. Оцінка впливу одержаних сполук на процеси згортання крові здійснювалася за методикою Альтгаузена *in vitro* з урахуванням швидкості спонтанної появи перших ниток фібрину в краплі крові. Як препарати порівняння використовувалися природний антикоагулянт гепарин і гемостатик ε-амінокапронова кислота (рис. 5).

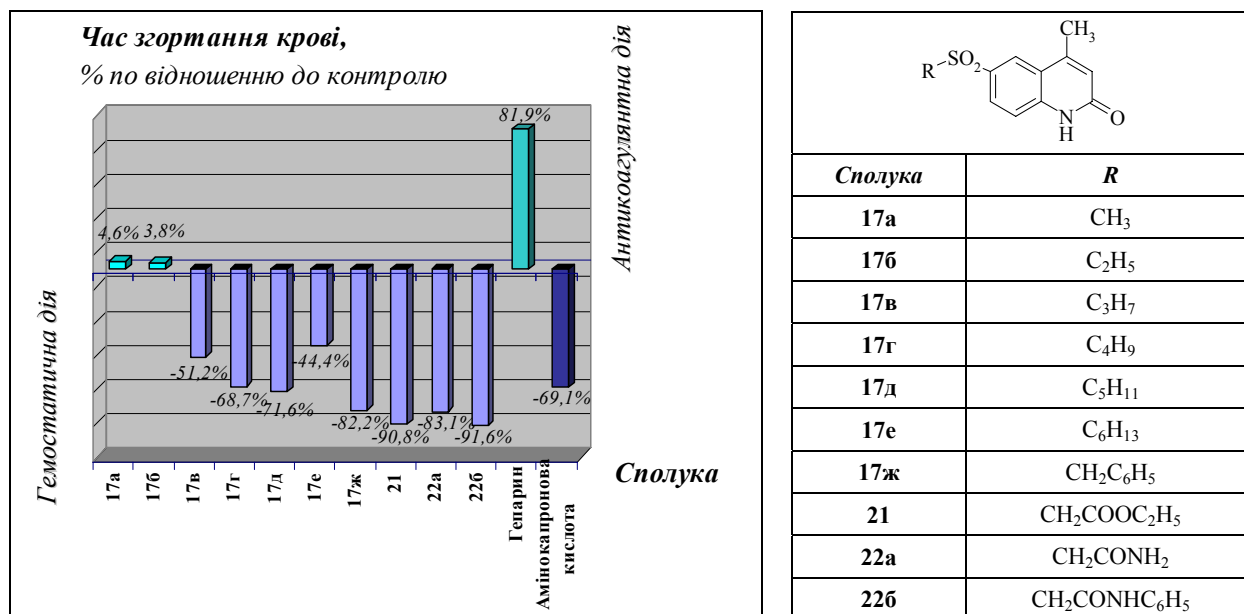


Рис. 5. Вплив 4-метил-6-сульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-онів на час згортання крові.

Результати скринінгового дослідження підтвердили дані прогнозу PASS та дозволили виявити деякі закономірності зв'язку «структура – біологічна дія» у даному ряду сполук. Так, алкілсульфони **17а,б** з метильним та етильним замісниками викликають незначне збільшення часу згортання крові. Подовження нерозгалуженого аліфатичного ланцюга веде до появи вираженої гемостатичної дії сполук **17в-ж**. При цьому похідні з бутильним (**17г**) та пентильним (**17д**) замісниками діють на рівні препарату порівняння, а бензилсульфон **17ж** перевищує його активність на 13%. Слід відзначити, що найбільш виражену дію проявили похідні сульфонілоцтової кислоти – етиловий естер **21** та аміди **22а,б**, активність яких на 14-22,5% вища за активність ε-амінокапронової кислоти.

Оскільки в сучасній медицині використовуються похідні діарил-сульфонів (діафенілсульфон та солісульфон) як препарати з антимікробною дією, то нами було проведено первинний мікробіологічний скринінг синтезованих сульфонілоцтової кислоти. Дослідження було здійснено на базі Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова під керівництвом проф. А. В. Мартинова. Одержані результати свідчать, що більшість досліджених мікроорганізмів мають слабку чутливість до алкілсульфонів **17а-ж**, а штам *S. albicans* є не чутливим до даних сполук. Середній рівень активності проявив етиловий естер 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілоцтової кислоти (**21**), який має виражену антимікробну дію по відношенню до штамів *S. aureus* та *B. subtilis*. Серед вивченого ряду сполук найбільш перспективними виявилися аміди 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілоцтової кислоти (**22а-і**), які характеризуються вираженою антимікробною дією, особливо по відношенню до представника грамозитивних мікроорганізмів *S. aureus*. У цілому, ариламіди **22д,ж-і** з *o*-замісниками в ароматичному кільці є найбільш активними представниками даного класу сполук.

За результатами проведених досліджень було обрано найбільш перспективну сполуку для подальших фармакологічних досліджень - *n*-бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфокислоти (**10в**), який проявляє виражену діуретичну дію та має низьку токсичність (захищено патентом України на корисну модель). Для зазначеної речовини запропоновані методики ідентифікації та кількісного визначення, які можуть бути використані при підготовці аналітичної нормативної документації.

Висновки

1. З метою пошуку нових біологічно активних речовин серед похідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону розроблено препаративні методи одержання та синтезовано широкі ряди 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів, 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів та амідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілоцтової кислоти.
2. Вперше досліджено напрямок перебігу реакції сульфохлорування 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону та його 6-метил-, 8-метил-, 8-метокси-, 6,8-диметил- та 7-хлорпохідних. Встановлено, що у випадку незаміщеного 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону, його 8-метил-, 8-метокси- та 7-хлорпохідних реакція перебігає по положенню 6 бензольного кільця та утворюються відповідні сульфохлориди. При наявності в положенні 6 метильної групи утворюється 4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-8-сульфохлорид, а у випадку 4,6,8-триметил-1,2-дигідрохінолін-2-ону реакція перебігає по положенню 3 піридинового кільця з утворенням 3-(2-гідрокси-4,6,8-триметилхінолін-3-сульфоніл)-4,6,8-триметил-1,2-дигідрохінолін-2-ону.
3. Вперше досліджено реакцію 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти з алілбромідом. Встановлено, що в системі ДМСО / K_2CO_3 алкілування відбувається з утворенням суміші ізомерних аліл- і пропенілсульфонів, а в системі ацетонітрил / K_2CO_3 продуктом реакції є алілсульфон.
4. На основі 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону одержані потенційні біологічно активні сполуки шляхом приєднання деяких С-, N- та O-нуклеофілів по алільному залишку.
5. В процесі виконання роботи синтезовано 107 неописаних у літературі сполук, будова яких доведена методами 1H ЯМР-, ІЧ-спектроскопії та мас-спектрометрії, чистота контролювалася ТШХ.
6. Проведено первинний мікробіологічний скринінг 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів, 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів і амідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілоцтової кислоти та встановлено наявність у більшості сполук помірної антибактеріальної дії.
7. Вивчено діуретичну активність ряду 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів та виявлено наявність вираженої дії, яка для окремих сполук перевищує активність гіпотіазиду, а також проаналізовано закономірності зв'язку «структура – біологічна дія».

8. Проведено вивчення впливу 4-метил-6-*R*-сульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-онів на систему згортання крові та показано, що більшість сполук має виражену гемостатичну дію.
9. За результатами проведених досліджень обрано найбільш перспективну сполуку для поглиблених досліджень – *n*-бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти, що виявляє високу діуретичну активність і має низьку токсичність.

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Синтез та антимікробна активність 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-арилсульфамідів / В. О. Зубков, І. С. Гриценко, Т. О. Цапко, О. Г. Гейдеріх // Журн. орган. та фармац. хім. – 2008. – Т. 6, вип. 3(23). – С. 39-43. (*Особистий внесок – здійснення синтезу, аналіз результатів фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень, участь в оформленні роботи*).
2. Зубков В. О. Синтез та вивчення антимікробних властивостей 6-алкілсульфамідів 4-метилхінолін-2-онів / В. О. Зубков, І. С. Гриценко, Т. О. Цапко // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 2. – С. 6-10. (*Особистий внесок – здійснення синтезу, участь у проведенні мікробіологічних досліджень, оформлення роботи*).
3. Зубков В. О. Синтез та деякі особливості реакційної здатності 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів // В. О. Зубков, І. С. Гриценко, Т. О. Цапко // Журн. орган. та фармац. хім. – 2009. – Т. 7, вип. 3 (27). – С. 30-34. (*Особистий внесок – здійснення синтезу, аналіз результатів фізико-хімічних досліджень*).
4. Спрямований пошук нових діуретичних засобів в ряду 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів / Т. О. Цапко, І. С. Гриценко, В. О. Зубков, Л. М. Вороніна, Л. В. Галузінська // Вісник фармації. – 2009. – № 3. – С. 7-10. (*Особистий внесок – здійснення синтезу, аналіз результатів фізико-хімічних досліджень та вивчення діуретичної активності, участь в оформленні роботи*).
5. Пат. на корисну модель 38063 Україна, МПК (2006) С 07 D 215/00. Спосіб одержання 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів / Зубков В. О., Гриценко І. С., Цапко Т. О., Таран К. А.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № U 2008 07078; заявл. 21.05.08; опубл. 25.12.08, Бюл. № 24. – 4 с. (*Особистий внесок – здійснення синтезу, аналіз результатів фізико-хімічних досліджень*).
6. Пат. на корисну модель 46531 Україна, МПК (2006) А 61 К 31/47, А 61 К 31/18, С 07 D 215/00, С 07 D 311/00. *n*-Бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти, який проявляє діуретичну активність / Зубков В. О., Гриценко І. С., Цапко Т. О., Вороніна Л. М., Галузінська Л. В.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № U 2009 07082; заявл. 06.07.09; опубл. 25.12.2009, Бюл. № 24. – 6 с. (*Особистий внесок – здійснення синтезу, аналіз результатів біологічних досліджень*).

7. Цапко Т. О. Про напрямок сульфохлорування 4-метилхінолін-2-онів / Т. О. Цапко, В. О. Зубков, І. С. Гриценко // III Міжнар. наук.-техн. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених : тез. доп., 22-24 трав. 2007 р., м. Дніпропетровськ. – Дніпропетровськ, 2007. – С. 136.
8. Цапко Т. О. Синтез 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфамідів як потенційних біологічно активних речовин / Т. О. Цапко, В. О. Зубков // X Конф. молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України : тези доп., 16-17 жовт. 2007 р., м. Одеса. – Одеса : Вид-во «Внешрекламсервис», 2007. – С. 59.
9. Зубков В. О. Синтез 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів як потенційних біологічно активних речовин / В. О. Зубков, Т. О. Цапко, І. С. Гриценко // Сьогоднішня та майбутня фармації : тез. доп. Всеукр. конгресу, 16-19 квіт. 2008 р., м. Харків. – Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – С. 48.
10. Зубков В. О. Цілеспрямований синтез нових похідних 4-метил-1,2-хінолін-2-ону як нових потенційних діуретиків / В. О. Зубков, І. С. Гриценко, Т. О. Цапко // Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів : тез. доп. Нац. наук.-техн. конф. з міжнар. участю, 15-18 жовт. 2008 р. – Львів, 2008. – С. 130.
11. Цапко Т. О. Про взаємодію 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфінової кислоти з алкілгалогенідами / Т. О. Цапко, І. С. Гриценко, В. О. Зубков // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали Укр. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д-ра хім. наук, проф. П. О. Петюніна (до 95-річчя з дня народження), 26 лют. 2009 р., м. Харків. – Х. : Вид-во НФаУ, 2009. – С. 24.
12. Zubkov V. O. Reactions of 6-allylsulfonyl-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-2-one with N- and C-nucleofiles / V. O. Zubkov, I. S. Grytsenko, T. O. Tsapko // Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles – 2009 : book of abstracts of V International Conference, 5-9 Oct. 2009, Kharkov. – Kharkov, 2009. – P. 160.

АНОТАЦІЯ

Цапко Т. О. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність сульфопохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія і фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2010.

Вперше досліджено напрямок перебігу реакції сульфохлорування заміщених у бензольному кільці 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів. З метою пошуку нових біологічно активних речовин серед сульфопохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону розроблено препаративні методи одержання та синтезовано широкі ряди 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів, 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-алкілсульфонів та амідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілоцтової кислоти.

Показано, що алкілування 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти алілбромідом у залежності від умов реакції відбувається з утворенням відповідного алілсульфону або його суміші з ізомерним пропенілсульфоном.

Вивчена антимікробна, діуретична, гемостатична та антикоагулянтна дія синтезованих сполук, виявлені певні закономірності зв'язку «структура – активність». Для поглиблених досліджень запропоновано *n*-бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти, який має виражену діуретичну дію.

Ключові слова: 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-они, сульфаміди, сульфони, діуретична дія, гемостатична активність, антимікробні властивості.

АННОТАЦІЯ

Цапко Т. А. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность сульфопроизводных 4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-онов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2010.

Работа посвящена поиску биологически активных веществ в ряду сульфопроизводных 4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-онов. С этой целью исследовано направление реакции сульфохлорирования 4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-онов в зависимости от расположения заместителей в бензольном кольце хинолинового цикла. Показано, что в случае незамещенного 4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-она, его 8-метил-, 8-метокси- и 7-хлорпроизводных реакция проходит по положению 6 бензольного кольца с образованием соответствующих 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфохлоридов. При наличии в положении 6 хинолинового цикла метильной группы в реакции сульфохлорирования образуется 4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-8-сульфохлорид, а в случае 4,6,8-триметил-1,2-дигидрохинолин-2-она сульфохлорирование проходит по положению 3 пиридинового кольца хинолина с образованием 3-(2-гидрокси-4,6,8-триметилхинолин-3-сульфонил)-4,6,8-триметил-1,2-дигидрохинолин-2-она. На основе полученных 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфохлоридов синтезированы широкие ряды алифатических и ароматических 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфамидов. По результатам первичного микробиологического скрининга полученных сульфамидов выявлены соединения с выраженной антимикробной активностью и проанализированы некоторые закономерности связи «структура – биологическая активность».

Осуществлен целенаправленный синтез 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфамидов как структурных аналогов тиазидных диуретиков. Исследование их биологических свойств подтвердило наличие выраженной диуретической активности в ряду данных соединений.

Синтезирован ряд 6-алкилсульфонил-4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-онов и амидов 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонилюксусной кислоты алкилированием соответствующей сульффиновой кислоты алкилгалогенидами или амидами хлоруксусной кислоты. Впервые изучена реакция 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфиновой кислоты с аллилбромидом. Показано, что в системе ДМСО / K_2CO_3 алкилирование приводит к образованию смеси изомерных аллил- и пропенилсульфонов, а в системе ацетонитрил / K_2CO_3 продуктом реакции является индивидуальное вещество – 6-аллилсульфонил-4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он. В ряду синтезированных 4-метил-6-R-сульфонил-1,2-дигидрохинолин-2-онов найдены вещества с выраженной антимикробной и гемостатической активностью.

По результатам проведенных исследований для углубленного фармакологического изучения предложен *n*-бутиламид 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфиновой кислоты, проявляющий выраженное диуретическое действие и имеющий низкую токсичность. Для данного соединения предложены методы идентификации и количественного определения, которые могут быть использованы при разработке АНД.

Ключевые слова: 4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-оны, сульфамиды, сульфоны, диуретическое действие, гемостатическая активность, антимикробные свойства.

SUMMARY

Tsapko T. O. Synthesis, physico-chemical properties and biological activity of sulfoderivatives of 4-methyl-1,2-dihydroquinolin-2-ones. – Manuscript.

Ph.D. thesis in Pharmacy in Speciality 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2010.

Study of sulfochlorination of 4-methyl-1,2-dihydroquinolin-2-one derivatives with substituents in benzoic ring has been done for the first time. In order to find new biologically active substances preparative methods for obtaining of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonylamides, 6-alkylsulfonyl-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-2-ones and 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonylacetic acid amides have been developed and wide series of these compounds has been synthesized.

Alkylation of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfinic acid with allylbromide has been investigated. It has been found that the product of this reaction, depending on conditions, is the corresponded allylsulfone or its mixture with isomeric propenylsulfone.

Antimicrobial, diuretic, haemostatic and anticoagulant activity of new compounds has been studied, some structure–activity relationships have been revealed. As a result, 4-methyl-7-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonic acid *n*-butylamide, which has potent diuretic activity, has been proposed for profound biological research.

Key words: 4-methyl-1,2-dihydroquinolin-2-ones, sulfonylamides, sulfones, diuretic action, haemostatic activity, antimicrobial properties.