

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

УДК 547.831.7:547.541.521

СПРЯМОВАНИЙ ПОШУК НОВИХ ДІУРЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ У 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.Галузинська

Національний фармацевтичний університет

Здійснено цілеспрямований синтез серії нових сульфамідів на основі 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду. Вивчення діуретичних властивостей одержаних речовин показало, що даний клас сполук має виражену діуретичну активність.

Сучасна медицина має в своєму арсеналі достатньо обмежену кількість діуретичних препаратів, які представлені салуретиками, тiazидовими та калійзберігаючими діуретиками, інгібіторами карбоангідази та деякими іншими [4]. Проте застосування цих засобів не завжди забезпечує бажаний терапевтичний ефект та достатньо часто викликає побічні ефекти (порушення водно-електролітного гомеостазу [7, 9, 12], кислотно-лужної рівноваги [11], розвиток звикання [6, 10], серцеві порушення [8] та ін.). У зв'язку з цим пошук і вивчення нових високоактивних та малотоксичних діуретичних засобів, що мають переваги перед існуючими препаратами, є актуальною задачею сучасної фармації.

Метою даної роботи є цілеспрямований синтез та вивчення діуретичних властивостей нових 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4). Такий вибір об'єктів дослідження був обумовлений, з одного боку, тим, що дані сполуки мають структурну схожість із сучасними діуретичними засобами (рис.), а з іншого, згідно з комп'ютерним прогнозом PASS характеризуються високими показниками вірогідної активності щодо впливу на сечовидільну функцію організму ($P_a = 0,84 \pm 0,99$).

Як відомо, одним із поширених методів синтезу арил- та гетерилсульфамідів є реакція сульфохро-

рування циклу з подальшою дією амінів на одержані сульфохлориди. Синтез 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (3) було здійснено за схемою 1. Вихідний хінолін-2-он 2 був одержаний шляхом внутрішньомолекулярної гетероциклізації *m*-хлораніліду ацетооцтової кислоти (1). Для *meta*-заміщених анілідів, які здатні вступати в реакції анілювання, можливе утворення суміші 5- та 7-заміщених хінолонів [2]. У нашому випадку циклізація *m*-хлораніліду ацетооцтової кислоти (1) у сірчаній кислоті перебігає регіоспецифічно з високим виходом продукту, який за даними ПМР-спектроскопії є 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-2-оном (2).

Сульфохлорування 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-2-ону (2) було проведено з використанням надлишку хлорсульфонової кислоти [5]. Реакція перебігає по 6 положенню хінолін-2-ону, але значно важче в порівнянні з незаміщеним у бензолному ядрі 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-оном [3]. Нагрівання реакційної суміші при 100-120°C протягом 6 год дозволило одержати сульфохлорид 3 з виходом 40%. Як відомо, для збільшення виходу сульфохлоридів можуть використовуватися неорганічні галогенуючі реагенти (PCl_3 , PCl_5 , $SOCl_2$ та ін.) або натрію хлорид [5]. У результаті додавання до реакційної суміші $SOCl_2$ спостерігалось збільшення виходу 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (3) до 73%.

Синтез цільових 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4a-e) (схема 2) здійснено в результаті взаємодії сульфохлориду 3 з аліфатичними та ароматичними амінами в при-

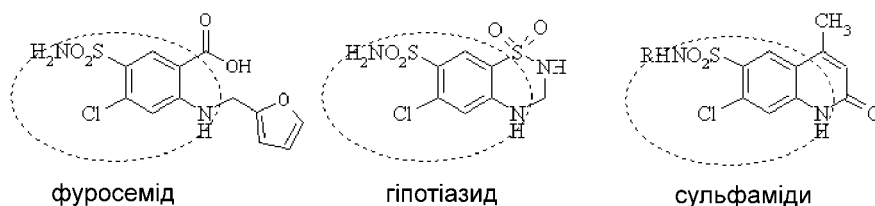


Рис. Структурна подібність цільових сполук із сучасними діуретиками.

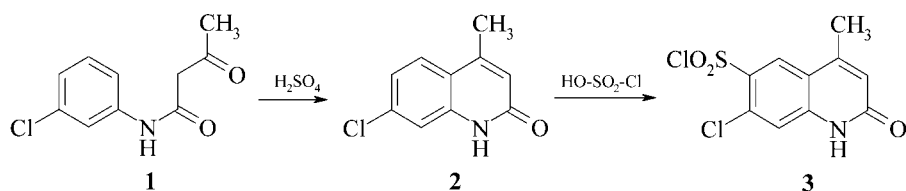
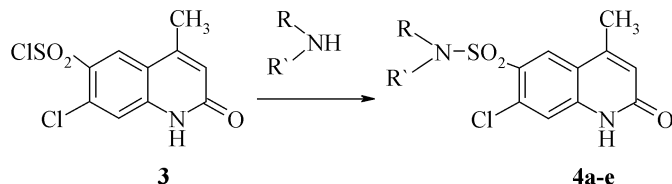


Схема 1



а) R = R' = H; б) R = R' = CH₃; в) R = H, R' = *n*-C₆H₁₃;
г) R = H, R' = C₆H₅; д) R = H, R' = 4-Br-C₆H₄; е) R = H, R' = фурфурил

Схема 2

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4а-е)

Сполука	R	R'	Брутто-формула	Т.пл., °C	Вихід, %
4а	H	H	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₃ S	>300	62
4б	CH ₃	CH ₃	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S	275-276	75
4в	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ S	214-216	77
4г	H	Ph	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S	283-285	71
4д	H	4-Br-Ph	C ₁₆ H ₁₂ BrClN ₂ O ₃ S	282-284	63
4е	H		C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S	241-243	72

сутності акцепторів хлористого водню (піридин або надлишок аміну). Одержані сульфаміди **4а-е** представляють собою білі кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення (табл. 1), розчинні в полярних органічних розчинниках і нерозчинні в воді. Структура сполук підтверджена даними ПМР-спектроскопії (табл. 2).

Вивчення діуретичних властивостей одержаних 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (**4а-е**) проведено на кафедрі біологічної хімії Національного фармацевтичного університе-

ту під керівництвом проф. Л.М.Вороніної. Діуретичну активність вивчали за методом Є.Б.Берхіна [1] на білих нелінійних щурах-самцях масою 150±30 г в дозах 0,5; 1,0 та 2,0 мг/кг, кожену дозу досліджували на 6 тваринах (препарат порівняння — гіпотіазид). Речовини вводили одноразово внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80 на фоні водного навантаження (3 мл на 100 г маси). Одержані результати порівнювали з даними контрольної групи тварин, яка отримувала фізрозчин та твін-80 в такому ж об'ємі.

Таблиця 2

Спектри ПМР 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4а-е)

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.						R
	1-NH (1H, c)	NH-SO ₂ (1H, c)	H _{хінол.}			4-CH ₃ хінол. (3H, c)	
			5H (1H, c)	8H (1H, c)	3H (1H, c)		
4а	*	*	8,22	7,44	6,51	2,40	*
4б	11,71	—	8,13	7,46	6,51	2,43	2,78 (диCH ₃ , 6H, c)
4в	11,95	7,83	8,17	7,44	6,51	2,41	2,81 (2H, кв); 0,98-1,40 (8H, м); 0,75 (3H, т)
4г	11,88 (уш.)	10,54	8,22	7,37	6,49	2,40	7,04-7,30 (4H, м); 6,96 (1H, т)
4д	11,96	10,79	8,22	7,40	6,51	2,40	7,37 (2H, д); 7,05 (2H, д)
4е	10,17 (уш.)	*	8,06	7,34	6,47	2,40	7,32 (1H, д); 6,15 (1H, т); 6,12 (1H, д); 4,11 (CH ₂ , 2H, д)

* протони NH та NH₂ груп знаходяться в дейтерообміні з водою розчинника

Таблиця 3

Діуретична активність 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4а-е)

Сполука	Доза, мг/кг	Об'єм сечі за 4 год, мл	Діуретична активність, %
4а	0,5	3,18±0,22*	45,0
	1	3,73±0,10*	69,5
	2	3,56±0,45*	62,0
4б	0,5	3,30±0,15*	51,5
	1	3,85±0,26*	75,0
	2	4,96±0,13*	79,8
4в	0,5	3,43±0,17*	56,1
	1	4,13±0,35*	87,5
	2	3,96±0,51*	80,1
4г	0,5	3,99±0,27*	81,4
	1	4,58±0,19*	108,0
	2	4,65±0,38*	111,5
4д	0,5	3,12±0,55*	42,0
	1	3,45±0,33*	56,8
	2	3,44±0,25*	55,3
4е	0,5	4,06±0,17*	81,4
	1	3,97±0,52*	80,2
	2	4,00±0,15*	82,0
Контроль	—	2,20±0,38	—
Гіпотіазид	1,5	4,42±0,18*	101,0

* — відмінність достовірна по відношенню до контролю ($p \leq 0,05$).

Результати вивчення діуретичної активності представлені в табл. 3.

Аналіз даних біологічної дії показав, що всі 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміди (**4а-е**) проявили виражену діуретичну активність. Так, активність незаміщеного сульфаміду **4а** ($R=R'=H$) складає 45-69,5% по відношенню до контролю (гіпотіазид), а введення алкільних (CH_3 , $n-C_6H_{13}$) та фурфурильного замісників приводить до підвищення діуретичної дії. Проте найбільш виражену біологічну дію має фенілпохідне **4г**, яке проявило активність на рівні препарату порівняння (81,4-111,5%). При цьому поява атома бром у n -положенні ароматичного замісника (сполука **4д**) веде до зменшення активності. Таким чином, сульфамід **4г** можна вважати

найбільш перспективною сполукою для подальшого вивчення, а в цілому клас 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів цікавим об'єктом для пошуку БАР діуретичної дії.

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО- D_6 на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота 200 МГц, внутрішній стандарт — ТМС.

Синтез 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (3). До 0,1 Моль хінолону **2** при перемішуванні додають краплями 0,5 Моль хлорсульфонової кислоти протягом 15-20 хв. Перемішують при температурі 100-120°C протягом 6 год, охолоджують. До реакційної суміші додають 0,15 Моль $SOCl_2$ і обережно перемішують протягом 2 год. Виливають на подрібнений лід. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають великою кількістю води. Т.пл. — 260-265°C. Вихід — 73%.

Синтез 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4а-б). 0,01 Моль хінолін-6-сульфохлориду **3** кип'ять у надлишку 30% розчину аміаку (або диметиламіну) протягом 30 хв. До реакційної суміші додають 100 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до $pH=3-4$. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з ДМФА.

Синтез 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (4в-е). 0,01 Моль хінолін-6-сульфохлориду **3** та 0,011 Моль аліфатичного аміну нагрівають у 5 мл безводного піридину при 60-80°C протягом 1,5-2 год. До реакційної суміші додають 100 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до $pH=3-4$. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена методика препаративного одержання 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду шляхом дії хлорсульфонової кислоти на вихідний 4-метил-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-2-он.

2. Одержано ряд нових 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів за реакцією відповідного сульфохлориду з аліфатичними та ароматичними амінами.

3. Вивчено діуретичну активність нових сполук та встановлено деякі закономірності зв'язку "структура-біологічна дія".

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. // Хим.-фармац. журн. — 1977. — Т. 11, №5. — С. 3-11.
2. Гетероциклические соединения / Под ред. Р.Эльдерфилда. — М.: Изд-во иностр. литер., 1955. — В 8-и томах. Т. 4. — 539 с.
3. Зубков В.О., Гриценко І.С., Цапко Т.О., Гейдеріх О.Г. // ЖОФХ. — 2008. — Т. 6, вип. 3(23). — С. 39-43.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2008. — 1206 с.
5. Cremllyn R.J. Chlorosulfonic Acid: A Versatile Reagent. — Great Britain: Royal Society of Chemistry, 2002. — 307 с.

6. Ellison D.H. // *Cardiol.* — 2001. — Vol. 96, №3-4. — P. 132-143.
7. Franse L.V., Pahor M., Di Bari M. et al. // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 35, №5. — P. 1025-1030.
8. Guglin M. // *Cardiol. in Rev.* — 2009. — Vol. 17, №2. — P. 56-59.
9. Sica D.A. // *Side Effects of Drugs Annual.* — 2007. — Vol. 29. — P. 219-224.
10. Sica D.A. // *Side Effects of Drugs Annual.* — 2008. — Vol. 30. — P. 252-261.
11. Sica D.A. // *The J. of Clinical Hypertension.* — 2007. — Vol. 6, №9. — P. 532-540.
12. Somberg J.C., Molnar J. // *American J. of Therapeutics.* — 2009. — Vol. 16, №1. — P. 98-101.

УДК 547.831.7:547.541.521

НАПРАВЛЕННЫЙ ПОИСК НОВЫХ ДИУРЕТИЧЕСКИХ
СРЕДСТВ В РЯДУ 4-МЕТИЛ-7-ХЛОР-2-ОКСО-1,2-ДИ-
ГИДРОХИНОЛИН-6-СУЛЬФАМИДОВ

Т.А.Цапко, И.С.Грищенко, В.А.Зубков, Л.Н.Воронина, Л.В.Га-
лузинская

Осуществлен целенаправленный синтез серии новых суль-
фамидов на основе 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохи-
нолин-6-сульфохлорида. Изучение диуретических свойств
полученных веществ показало, что данный класс соедине-
ний имеет выраженную диуретическую активность.

UDC 547.831.7:547.541.521

A DIRECTED SYNTHESIS OF NEW DIURETICS AMONG
4-METHYL-7-CHLORO-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOL-
INE-6-SULFONYLAMIDES

T.A.Tsapko, I.S.Grytsenko, V.A.Zubkov, L.N.Voronina, L.V.Ga-
luzinskaya

The purposeful synthesis of new sulfonylamides has been done
using 4-methyl-7-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-sulfonyl
chloride as a starting compound. The study of diuretic properties
of the substances obtained has been shown that this group of
compounds has the marked diuretic activity.