

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

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

УДК 547.831.7

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З АНТИМІКРОБНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДУ 4-МЕТИЛ-2-ХЛОРХІНОЛІН-6-АЛКІЛСУЛЬФАМІДІВ

І.С.Гриценко, Т.О.Олексієнко, В.О.Зубков, Т.О.Цапко

Національний фармацевтичний університет

З метою пошуку біологічно активних речовин з антимікробною активністю розроблені методи синтезу 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфамідів та вивчені їх фізико-хімічні властивості. За результатами проведеного мікробіологічного скринінгу встановлено, що отримані сполуки проявляють помірну антимікробну активність по відношенню до *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*. Встановлені деякі закономірності зв'язку структура-активність синтезованих речовин.

Пошук нових біологічно активних сполук, які б могли бути ефективними антимікробними засобами, продовжує бути актуальною проблемою сучасної медичної хімії. В цьому плані безумовно цікавими об'єктами дослідження впродовж останніх десятиліть є похідні хіноліну. На їх основі були створені ефективні лікарські препарати, які мають протималярійну, антибактеріальну, антипротозойну, протигрибкову дію [4, 7, 9, 11, 12, 14].

Серед багаточисленних синтезованих хінолінів особливо слід виділити їх сульфопохідні, так як ці сполуки є досить маловивченим класом як з точки зору біологічної активності, так і хімічних перетворень [6]. За результатами попередніх досліджень, проведених на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету, було показано, що 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміди виявляють помірну антимікробну активність [2, 3]. Продовжуючи цілеспрямовані дослідження в області хімії сульфопохідних хінолінів, було цікаво отримати відповідні хіноліни, в яких у другому положенні замість карбонільної групи знаходився б атом галогену. Такі хімічні перетворення виглядають доцільними в плані пошуку антимікробних засобів, оскільки з літературних джерел відомо, що перетворення хінолін-2-онів на відповідні 2-хлорхіноліни може приводити до підвищення їх антимікробної активності [8, 9, 10].

Відомим і добре зарекомендованим синтетичним прийомом заміни активованої гідроксильної групи в нітрогеновмісних гетероциклах на атом хлору є взаємодія відповідних сполук з неорганічними галогенуючими реагентами, такими як: PCl_5 , $POCl_3$, $SOCl_2$ та ін. [5]. В результаті проведених досліджень встановлено, що найбільш зручним реагентом виявився $POCl_3$. Синтез 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфамідів (**4а-м**) було здійснено двома методами, які є досить схожими між собою, але відрізняються тим, на якому етапі синтезу застосовується $POCl_3$ (схема 1). В обох методах в якості вихідної сполуки було використано 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлорид (**1**). По методу А взаємодією сульфохлориду **1** з алкіламінами синтезовані 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-алкілсульфаміди (**2а-м**), які в середовищі $POCl_3$ утворюють сполуки **4а-м**. По методу Б при взаємодії сульфохлориду **1** з $POCl_3$ було спочатку одержано 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлорид (**3**), амінолізом якого було синтезовано цільові 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфаміди (**4а-м**).

Як з'ясувалось, метод Б виявився більш перспективним. При синтезі хінолінів **4а-м** по методу А в цільових сполуках утворюються домішки, що в цілому відобразилося на процентному виході (табл. 1). Крім того, проведення синтезу в середовищі $POCl_3$ не дозволяє одержати хіноліни з чутливими до її дії замісниками у сульфамідній групі. При використанні методу Б отримані хіноліни **4а-м** мають більш високий ступінь чистоти, а реакція перебігає з більш високими виходами. При амінолізі 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду (**3**) існує ймовірність того, що синтез може проходити не тільки регіоселективно з утворенням відповідних сульфамідів, а також по положенню С-2 хінолінового циклу [13]. В нашому випадку при використанні еквімолярної кількості аміну реакція перебігала виключно з утворенням 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфонамідів (**4а-м**).

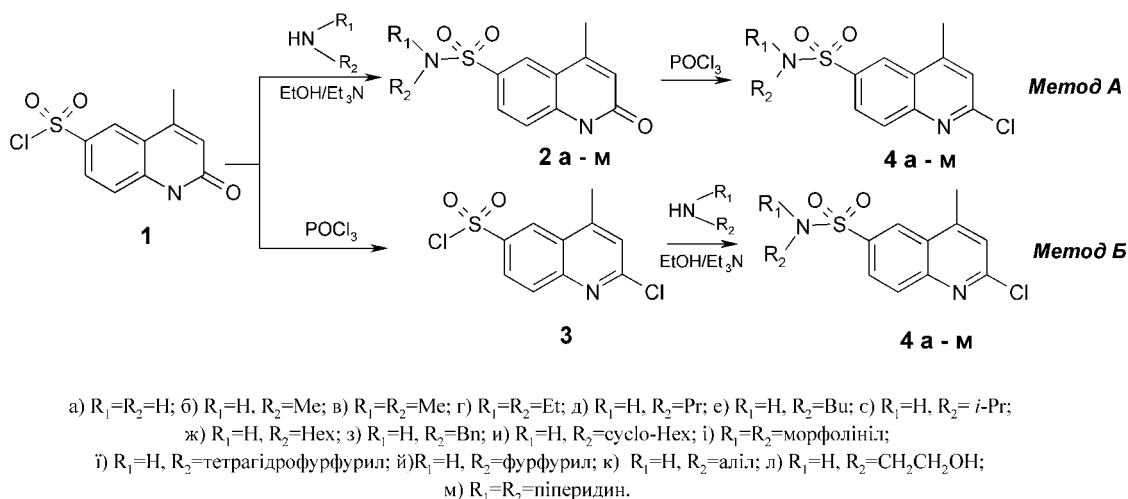


Схема 1

Одержані сульфаміди **4а-м** представляють собою білі або світло-жовті кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення (табл. 1), розчинні в етанолі, ДМФА і нерозчинні у воді. Структура сполук підтверджена даними ПМР-спектроскопії (табл. 2) і мас-спектрометрії. У мас-спектрах сполук **4а,в,ж** спостерігаються інтенсивні піки, що відповідають молекулярним іонам. До того ж молекулярні іони представлені у вигляді двох піків, які відрізняються в дві масові одиниці і мають співвідношення по інтенсивності приблиз-

но 3:1, що переконливо свідчить про наявність атома хлору в цільових сполуках. У спектрах ПМР сигнал протона в третьому положенні сполук **4а-м** спостерігається при 7,66...7,38 м.д. У вихідних хінолінів **2а-м** цей сигнал проявляється в більш сильних полях при 6,50 м.д. [2]. Це вказує на наявність π-ароматичної системи в гетероциклічному кільці сполук **4а-м**, в результаті чого ці сполуки стають діатропними, і сигнал протона в третьому положенні гетероциклу, а також протони метильної групи в четвертому положенні про-

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфонамідів (4 а-м)

Сполука	R ₁	R ₂	Брутто-формула	Т.пл., °C	Вихід, %	
					метод А	метод Б
4а	H	H	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₂ S	224-226	70	85
4б	H	Me	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S	173-174	68	82
4в	Me	Me	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	139-140	70	87
4г	Et	Et	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	106-107	72	89
4д	H	Pr	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	168-169	73	90
4е	H	Bu	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	131-132	75	91
4є	H	i-Pr	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	173-175	70	89
4ж	H	Hex	C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S	119-121	73	90
4з	H	Bn	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	196-197	75	91
4и	H	cyclo-Hex	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₂ O ₂ S	189-191	73	91
4і			C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ S	181-183	69	91
4ї	H		C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	110-111	68	85
4й	H		C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S	121-123	70	87
4к	H	Allyl	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	151-152	72	89
4л	H	CH ₂ CH ₂ OH	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S	179-180		85
4м			C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	191-192	75	91

Спектри ПМР 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфонамідів (4а-м)

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.ч.						
	Наром.				-SO ₂ NH-	4-CH ₃	Інші протони
	5-Н	7-Н	8-Н	3-Н			
4а	8,52; 1Н, с	8,18...8,06; 2Н, м		7,66...7,46; 3Н, м		2,73; 3Н, с	—
4б	8,46; 1Н, с	8,16...8,04; 2Н, м		7,71...7,59; 2Н, м		2,75; 3Н, с	2,45; 3Н, д, J=5,1 (NH-CH ₃)
4в	8,37; 1Н, д, J=1,8	8,04; 1Н, дд, J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	8,14, 1Н, д, J=8,8	7,66; 1Н, с	—	2,77; 3Н, с	2,68; 6Н, с (ди-CH ₃)
4г	8,43; 1Н, с	8,13...8,07; 2Н, м		7,66; 1Н, с	—	2,76; 3Н, с	3,24...3,18; 4Н, к (N-(CH ₂ -CH ₃) ₂)** 1,05; 6Н, т, J=7,1×(2) (N-(CH ₂ -CH ₃) ₂)
4д	8,46; 1Н, с	8,16...8,01; 2Н, м		7,64; 1Н, с	7,80; 1Н, т, J=5,7×(2)	2,84...2,63; 5Н, м (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ + 4-CH ₃) 1,36; 2Н, сикс., J=7,2×(5) (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 0,76; 3Н, т, J=7,3×(2) (NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃)	
4е	8,46; 1Н, с	8,15...8,05; 2Н, м		7,65; 1Н, с	7,78; 1Н, т, J=5,7×(2)	2,84...2,69; 5Н, м (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃ + 4-CH ₃) 1,39...1,11; 4Н, м (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃) 0,75; 3Н, т, J=5,7×(2) (NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃)	
4є	8,49; 1Н, с	8,15...8,08; 2Н, м		7,65; 1Н, с	7,82; 1Н, д, J=6,9	2,74; 3Н, с	3,22...3,19; 1Н, м (NH-CH-(CH ₃) ₂)** 0,94; 6Н, д, J=6,2 (NH-CH-(CH ₃) ₂)
4ж	8,46; 1Н, с	8,14...8,05; 2Н, м		7,66; 1Н, с	7,81; 1Н, т, J=5,6×(2)	2,81...2,71; 5Н, м (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₃ + 4-CH ₃) 1,38...1,10; 8Н, м (NH-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₃) 0,74; 3Н, т, J=6,6×(2) (NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃)	
4з	8,42...8,35; 2Н, м*	8,10...8,01; 2Н, м		7,62; 1Н, с	8,42...8,35; 2Н, м*	2,70; 3Н, с	7,23...7,06; 5Н, м (NH-CH ₂ -C ₆ H ₅) 4,05; 2Н, д, J=6,2 (NH-CH ₂ -C ₆ H ₅)
4и	8,49; 1Н, с	8,21...8,01; 2Н, м		7,64; 1Н, с	7,87; 1Н, д, J=7,3	2,74; 3Н, с	3,19...3,17; 1Н, м (NH-CH-(CH ₂) ₅)** 1,61...1,02; 10Н, м (NH-CH-(CH ₂) ₅)
4і	8,38; 1Н, д, J=1,8	8,06; 1Н, дд, J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	8,16; 1Н, д, J=8,8	7,68; 1Н, с	—	2,77; 3Н, с	3,64...3,60; 4Н, м (-N-(CH ₂) ₂) 2,99...2,94; 4Н, м (O-(CH ₂) ₂)
4ї	8,48; 1Н, с	8,19...8,07; 2Н, м		7,64; 1Н, с	7,95; 1Н, т, J=6,0×(2)	2,74; 3Н, с	3,84...3,46; 3Н, м (-CH-O-CH ₂ -) 2,83; 2Н, т, J=5,9×(2) (NH-CH ₂ -) 1,90...1,4, 4Н, м (-CH ₂ -CH ₂ -)
4й	8,44...8,39; 2Н, м*	8,08...8,01; 2Н, м		7,63; 1Н, с	8,44...8,39; 2Н, м*	2,72; 3Н, с	7,32...7,30, 1Н, м (-CH=C-O-) 6,16...6,11, 2Н, м (=CH-CH=) 4,08, 2Н, д, J=6,4 (-CH ₂ -NH-)
4к	8,47; 1Н, с	8,17...8,03; 3Н, м***		7,66; 1Н	8,17...8,03; 3Н, м***	2,74; 3Н, с	5,74...5,54 1Н, м (-CH ₂ -CH=CH ₂) 5,16...4,95 2Н, м (-CH ₂ -CH=CH ₂) 3,49...3,43; 2Н, м (-CH ₂ -CH=CH ₂)
4л	8,48, 1Н, с	8,15...8,06; 2Н, м		7,66; 1Н, с	7,89; 1Н, т, J=5,9×(2)	2,74; 3Н, с	4,70; 1Н, т, J=5,30×(2) (-CH ₂ -CH ₂ -OH) 3,40...3,35; 2Н, м (-CH ₂ -CH ₂ -OH)** 2,83; 2Н, к, J=6,2×(3) (-CH ₂ -CH ₂ -OH)
4м	8,36; 1Н, д, J=2,2	2,83; 1Н, дд, J ₁ =8,8; J ₂ =2,2	8,14 1Н, д, J=8,8	7,68; 1Н, с	—	2,76; 3Н, с	2,98...2,93; 4Н, м (-N-(CH ₂) ₂ -) 1,61...1,26, 6Н, м (-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -)

* — мультиплет має інтенсивність 2Н і містить сигнали протонів при С-5 хінолінового циклу та (-SO₂NH-) групи;

** — сигнали алкільних протонів перекриваються сигналом води розчинника;

*** — мультиплет має інтенсивність 3Н і містить сигнали протонів при С-7, С-8 хінолінового циклу та (-SO₂NH-) групи.

являються в більш слабких полях в порівнянні з аналогічними сигналами хінолонів **2а-м**.

Синтезовані 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфаміди (**4а-м**) були вивчені на наявність антимікробних властивостей по відношенню до стандартних референс-штамів мікроорганізмів: *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans* та *P. vulgaris*. Для проведення первинного мікробіо-

логічного скринінгу було використано метод дифузії препарату в агар "колодязями" [1]. Урахування результатів проводили шляхом вимірювання зон затримки росту. Одержані дані підтвердили наявність невисокої антибактеріальної дії в ряду алкілсульфамідів **4а-м** (табл. 3). Серед вивчених сполук найбільш перспективними є **4а**, **4г**, **4є**, **4ж**, які виявили виражену активність по відношенню до *B. subtilis*.

Таблиця 3

Антибактеріальна активність 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфамідів (4 а-м)

Сполука	Діаметри зон затримки росту, мм					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> 885/653
4а	15, 14, 16	13, 12, 12	ріст	ріст	17, 17, 19	ріст
4б	14, 13, 15	12, 11, 12	ріст	ріст	15, 16, 16	12, 13, 12
4в	14, 12, 14	13, 14, 14	12, 11, 11	ріст	14, 15, 16	12, 12, 12
4г	14, 15, 15	14, 14, 14	ріст	14, 12, 12	17, 19, 17	12, 13, 13
4д	12, 12, 13	12, 13, 14	ріст	13, 13, 12	14, 14, 15	12, 13, 12
4е	13, 14, 12	12, 14, 13	10, 11, 11	ріст	14, 16, 15	12, 13, 12
4є	14, 15, 15	13, 12, 13	12, 12, 11	13, 12, 12	17, 15, 14	ріст
4ж	13, 13, 12	12, 12, 13	ріст	ріст	15, 15, 17	ріст
4з	12, 12, 13	11, 11, 12	ріст	ріст	12, 14, 13	ріст
4и	12, 13, 12	11, 11, 12	ріст	ріст	13, 14, 13	ріст
4і	12, 13, 12	12, 12, 12	ріст	ріст	13, 13, 14	ріст
4ї	12, 13, 14	12, 12, 11	12, 11, 11	12, 11, 12	14, 14, 15	12, 11, 12
4й	14, 14, 12	11, 10, 12	ріст	ріст	13, 14, 14	12, 13, 12
4к	12, 12, 13	13, 12, 12	ріст	ріст	14, 15, 13	ріст
4л	12, 12, 12	12, 11, 12	ріст	ріст	14, 13, 15	ріст
4м	14, 14, 12	11, 12, 11	ріст	ріст	15, 13, 13	12, 11, 12

Крім того, штами *P. aeruginosa*, *C. albicans* та *P. vulgaris* не є чутливими до синтезованих речовин **4а-м**. При порівнянні отриманих результатів з активністю 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-алкілсульфамідів [2] можна констатувати той факт, що перехід від хінолін-2-онової структури до 2-хлорхінолінової не призводить до помітного посилення антимікробної активності. Але слід відзначити, що 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфамід (**4а**) проявляє більшу активність у порівнянні з 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідом по відношенню до *S. aureus*, а решта сполук (**4б-м**) є менш активною, ніж їх 2-гідроксіаналогі [2].

Отже, виходячи з вищенаведених даних, можна зробити висновок щодо закономірності зв'язку "структура-активність" для хінолін-2-онів **2а-м** і 2-хлорхінолінів **4а-м**, а саме — більший рівень антимікробної активності мають похідні, у яких присутні невеликі за довжиною вуглеводневі замісники (С₁-С₃) в сульфамідному фрагменті. Ця закономірність, безумовно, може бути врахована при подальшому пошуку нових антимікробних агентів серед похідних хінолін-6-сульфамідів.

Експериментальна частина

Спектри ¹H ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-d₆ на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота — 200 МГц, внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри записані на приладі "Varian 1200 L", іонізуюча напруга — 70 eV.

4-Метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміди (**2а-м**) були отримані за раніше описаною методикою [2, 3].

4-Метил-2-хлорхінолін-6-сульфамід (4а)

Метод А. 1,90 г (0,01 моль) 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміду (**2а**) та 13 мл РОСІ₃ кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20-40 хв. Відганяють надлишок РОСІ₃ під зниженим тиском, реакційну суміш розбавляють водою та додають гідрокарбонат натрію до слабко-лужного середовища. Осад, що утворився, відфільтровують. Перекристалізують з етанолу. Вихід — 1,13 г (70%).

Мас-спектр, m/z (%): (258 (28), 256 (100) [M⁺]), 192 (40), 176 (40), 140 (96), 49 (41).

Аналогічно синтезовані сполуки **4б-м**.

Мас-спектр (**4в**), m/z (%): (284 (42), 285 (12) [M⁺]), 286 (24), 140 (82), 44 (100).

Мас-спектр (**4ж**), m/z (%): (340 (10), 342 (3) [M⁺]), 269 (50), 240 (90), 176 (51), 140 (100).

4-Метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлорид (3)

2,58 г (0,01 моль) 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду та 13 мл РОСІ₃ кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Відганяють надлишок РОСІ₃ під зниженим тиском та реакційну суміш обережно розбавляють льодяною водою. Осад, що утворився, відфільтровують та висушують. Для подальшого синтезу речовину використовують без додаткової очистки.

4-Метил-2-хлорхінолін-6-сульфамід (4 а)

Метод Б. У суспензію 2,76 г (0,01 Моль) 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду (3) та 20-30 мл диметилформаміду пропускають сухий аміак до насичення реакційної суміші. Витримують протягом 2 год, додають воду, підкислюють розведеною кислотою хлористоводневою до рН≈5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з ДМФА. Вихід — 2,18 г (85%).

Аналогічно синтезовані сполуки **4б-в**.

4-Метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфаміди (4г-м)

Метод Б. 2,76 г (0,01 Моль) 4-Метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду, 0,01 Моль відповідного аліфатичного аміну та 0,01 Моль триетиламіну кип'ятять в 30-50 мл етанолу протягом 1-2 год. Реакційну суміш розбавляють водою, підкислюють розведеною кислотою хлористоводневою до

рН≈5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу або диметилформаміду.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені методи синтезу 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфамідів. Встановлено, що більш перспективним способом заміщення карбонільної групи на атом галогену в положенні С-2 є взаємодія 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду з POCl_3 .

2. Структура синтезованих сполук підтверджена ПМР-спектроскопією та мас-спектрометрією.

3. Проведено мікробіологічний скринінг синтезованих речовин, за результатами якого виявлені сполуки з помірною антимікробною активністю по відношенню до *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli* та відсутністю активності до *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *P. vulgaris*. Встановлені деякі закономірності зв'язку структура-активність у ряду синтезованих речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Донцова Д.О., Рябоконт Є.М., Осолодченко Т.П. // *Медицина сьогодні і завтра*. — 2009. — №3-4. — P. 154-58.
2. Зубков В.О., Гриценко І.С., Цапко Т.О. // *Фарм. часопис*. — 2009. — №2. — С. 6-10.
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: Пособие для врачей*. — М.: Новая Волна, 2006. — 1206 с.
5. *Органикум: Практикум по органической химии / Пер. с нем.* — М.: Бином, 2008. — Т. 2. — 488 с.
6. Цапко Т.А. *Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність сульфопохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.* — Х., 2010. — 20 с.
7. Babu K.-R., Eeshwaraiah B., Aravind D. et al. // *Monatshefte fuer Chemie*. — 2008. — №139. — P. 179-181.
8. Bawal Sandhya, Kumar Suresh, Drabu Sushma et al. // *J. of Pharmacy and BioAllied Sci.* — 2009. — Vol. 1, №1. — P. 32-36.
9. El-Sayed Ola A., Al-Bassam Badr A., Hussein Maher E. // *Arch. Pharm. Med. Chem.* — 2002. — №9. — P. 403-410.
10. LaMontagne Maurice P., Peter Blumbergs Peter, Smith David C. // *J. Med. Chem.* — 1989. — №32. — P. 1728-1732.
11. Lavrado J., Moreira R., Paulo A. // *Current Med. Chem.* — 2010. — Vol. 17, №22. — P. 2348-2370.
12. Owena D.J., Davisa C.B., Hartnella C.B. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2007. — Vol. 17, №8. — P. 2274-2277.
13. Skrzypek L., Maslankiewicz A. // *Heterocycles*. — 2008. — Vol. 75, №11. — P. 2769-2778.
14. Vashist U., Carvalhaes R., D'agosto M. et al. // *Chem. Biol. & Drug Design*. — 2009. — Vol. 74, Iss. 4. — P. 434-437.

УДК 547.831.7

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В РЯДУ 4-МЕТИЛ-2-ХЛОРХИНОЛИН-6-АЛКИЛСУЛЬФАМИДОВ

И.С.Гриценко, Т.А.Алексеевко, В.А.Зубков, Т.А.Цапко
С целью получения биологически активных соединений с антимикробной активностью разработаны методы синтеза 4-метил-2-хлорхинолин-6-алкілсульфамидов и изучены их физико-химические свойства. По результатам проведенного микробиологического скрининга установлено, что полученные соединения проявляют умеренную антимикробную активность по отношению к *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*. Установлены некоторые закономерности связи структура-активность синтезированных веществ.

UDC 547.831.7

SYNTHESIS OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY AMONG 2-CHLORO-4-METHYLQUINOLINE-6-ALKYLSULFAMIDES

I.S.Grytsenko, T.O.Oleksiyenko, V.O.Zubkov, T.O.Tsapko
For the purpose of searching biologically active compounds with antimicrobial activity the methods of synthesis of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-alkylsulfamides have been developed and physico-chemical properties for these substances have been studied. According to the results of the microbiological screening it has been found that the compounds obtained possess a moderate antimicrobial activity in relation to *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*. Some structure-activity relationships have been found.