

Рекомендована д-м мед. наук, проф. С.І. Климнюком

УДК 547.831.7:547.541.521

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 6-АЛКІЛСУЛЬФАМІДІВ 4-МЕТИЛХІНОЛІН-2-ОНІВ

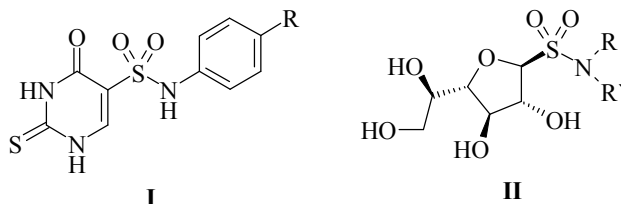
© В.О. Зубков, І.С. Гриценко, Т.О. Цапко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: за реакцією взаємодії 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридів з аліфатичними амінами одержано ряд нових відповідних сульфамідів та проведено дослідження їх мікробіологічних властивостей. Встановлено, що всі синтезовані сульфаміди мають помірну антимікробну активність, а окремі сполуки також проявляють слабку протигрибкову дію.

Ключові слова: 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлорид, сульфаміди, синтез, антимікробна активність.

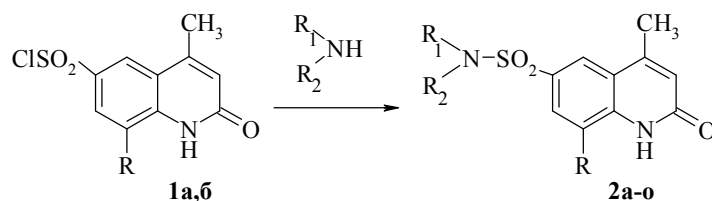
Вступ. Препарати з сульфамідним фрагментом широко застосовуються в сучасній медицині для лікуванні інфекційних захворювань. На сьогодні доведено, що значний вплив на спектр антимікробної дії та фармакокінетичні параметри (абсорбцію, розподіл в тканинах та органах, час виведення з організму та ін.) різних сульфаниламідних препаратів чинить природа замісників в сульфамідній групі [3]. Одним з напрямків структурного дизайну цього класу сполук є заміна ароматичного кільця сульфамідних препаратів різноманітними гетероциклічними замісниками [4-6, 9, 11]. У літературі описані амідні сульфоокислот, що



містять гетероциклічні фрагменти 2-тіоурацилу (I) та мають антимікробну дію [7, 8], сульфамідні похідні галактофуранозилу (II) з протитуберкульозною активністю [10] та ін.

Дана робота є продовженням дослідження 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфоокислот [2] і присвячена синтезу нових похідних з аліфатичними замісниками в сульфамідній групі та вивченню їх антимікробної дії.

Методи дослідження. Раніше нами повідомлялось про синтез 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридів (1a,б) [2], що є зручними реагентами для подальших хімічних перетворень. Тож, взаємодією вихідних сульфохлоридів 1a,б з первинними та вторинними аліфатичними амінами було створено ряд сульфамідів 2a-o (схема 1). Синтез проводили в піридині або етанолі (в присутності третинного аміну) [1]. Суттєвих відмінностей в перебігу реакції за різними методиками не було відмічено, а цільові сульфаміди 2a-o одержані з високими виходами (75-90 %) (табл. 1). Для одержання 4-метил-6-піперазинісульфамідо-1,2-дигідрохінолін-2-ону (2o) була дещо змінена методика проведення синтезу, а саме, реакцію проводили в присутності 3-кратного надлишку піперазину. Використання такого надлишку аміну дозволило отримати індивідуальну сполуку 2o з хорошим виходом, без домішок відповідного дисульфаміду.








- а) R, R₁, R₂=H; б) R, R₁=H; R₂=CH₃; в) R, R₂=CH₃; R₁=H; г) R=H; R₁, R₂=C₂H₅;
 д) R, R₁=H; R₂=*n*-C₃H₇; е) R=CH₃; R₁=H; R₂=*n*-C₃H₇; є) R, R₁=H; R₂=*i*-C₃H₇;
 ж) R, R₁=H; R₂=*n*-C₆H₁₃; з) R=CH₃; R₁=H; R₂=*n*-C₆H₁₃; и) R, R₁=H; R₂=CH₂C₆H₅;
 і) R, R₁=H; R₂=*γ*-C₆H₁₁; к) R=H; R₁+R₂=морфолініл; л) R=CH₃; R₁+R₂=морфолініл;
 м) R, R₁=H; R₂=тетрагідрофурфурил; н) R, R₁=H; R₂=фурфурил; о) R=H; R₁+R₂=піперазиніл

Схема 1

Сульфаміди **2а-о** представляють собою білі індивідуальність сполук підтверджена даними кристалічні речовини, не розчинні в воді, роз- ПМР-спектроскопії (табл. 2). чинні в органічних розчинниках. Структура та

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів

Сполука	R	R ₁	R ₂	Брутто-формула	Т.пл., °С	Вихід, %
2а	H	H	H	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	>300	78
2б	H	H	CH ₃	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	260-262	76
2в	CH ₃	H	CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	268-269	77
2г	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	231-232	75
2д	H	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	261-263	90
2е	CH ₃	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	240-242	88
2є	H	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	272-274	75
2ж	H	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	226-228	89
2з	CH ₃	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	236-237	86
2и	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	239-240	78
2і	H	H	<i>η</i> -C ₆ H ₁₁	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	241-143	85
2к	H			C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	>300	75
2л	CH ₃			C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	>300	77
2м	H	H		C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	236-238	80
2н	H	H		C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	224-225	77
2о	H			C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	280-281	76

Таблиця 2. Спектри ПМР 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів **2а-о**

Сполука	Хімічний зсув, β, м.д.								
	1-NH (1H, c)	NH-SO ₂	H _{хінол.}				8-CH ₃ хінол. (3H, c)	4-CH ₃ хінол. (3H, c)	R ₁ , R ₂
			5H (1H, c)	7H (1H)	8H (1H, д)	3H (1H, c)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2а	11,82 (уш.)	7,34 (2H, c)	8,11	7,89	7,39	6,50	-	2,43	-
2б	11,94 (уш.)	7,40*	8,03	7,84 (дд)	7,40*	6,53	-	2,46	2,39 (3H, д, CH ₃)
2в	10,95 (уш.)	7,39 (1H, c, уш.)	7,90	7,70 (c)	-	6,54	2,50	2,47	2,39 (3H, д, CH ₃)
2г	11,77 (уш.)	-	7,96	7,86 (дд)	7,41	6,51	-	2,74	1,03 (6H, т, 2 CH ₂ CH ₃); 3,15 (4H, кв, 2 CH ₂ CH ₃)
2д	11,82 (уш.)	7,54 (1H, т)	8,02	7,84 (дд)	7,40	6,50	-	2,46	2,67 (2H, кв, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1,19-1,43 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0,75 (3H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₃)
2е	11,07	7,50 (1H, т)	7,90	7,70 (c)	-	6,54	2,50	2,47	2,65 (2H, кв, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1,23-1,44 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0,77 (3H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₃)
2є	11,96	7,56 (1H, д)	8,06	7,86 (дд)	7,40	6,50	-	2,46	3,10-3,31 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 0,90 (6H, д, CH(CH ₃) ₂)
2ж	11,99	7,57 (1H, т)	8,07	7,87 (дд)	7,46	6,54	-	2,47	2,71 (2H, кв); 1,29-1,40 (2H, м); 1,05-1,25 (6H, м); 0,79 (3H, т)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2з	11,07	7,51 (1H, т)	7,94	7,72 (с)	-	6,56	2,50	2,46	2,73 (2H, кв); 1,27-1,40 (2H, м); 1,06-1,26 (6H, м); 0,79 (3H, т, CH ₃)
2и	11,90	8,15 (1H, т)	7,96	7,83 (дд)	7,37	6,50	-	2,40	7,07-7,27 (4H, м); 3,39 (2H, д, CH ₂)
2і	11,93	7,61 (1H, д)	8,07	7,85 (дд)	7,39	6,50	-	2,46	2,78-3,00 (1H, , CH)
2к	12,04	-	7,90	7,80 (дд)	7,39	6,54	-	2,47	3,60 (4H, т); 2,86 (4H, т)
2л	11,13	-	7,78	7,65 (с)	-	6,55	2,50	2,48	3,60 (4H, т); 2,86 (4H, т)
2м	11,98	7,74 (1H, т)	8,10	7,87 (дд)	7,46	6,54	-	2,48	3,70-3,80 (1H, м); 3,66 (1H, кв); 3,56 (1H, кв); 2,79 (2H, т); 1,69-1,90 (3H, м); 1,47-1,60 (1H, м)
2н	11,84	8,12 (1H, т)	7,99	7,82 (дд)	7,32- 7,46**	6,50	-	2,42	6,23 (1H, т); 6,12 (1H, д); 7,32-7,46** 3,99 (2H, д, CH ₂)
2о	12,01 (уш.)	-	7,92	7,82 (дд)	7,50	6,56	-	2,49	2,77 (8H, дд)***

Примітки: * – сигнали проявляються у вигляді дублету з інтегральною інтенсивністю 2 протони;
** – мультиплет з інтегральною інтенсивністю 2H містить сигнали протону в 8 положенні та одного протону фурфурильного замісника;
*** – NH піперазину знаходиться в дейтерообміні з водою розчинника.

Спектри ПМР синтезованих речовин записані в розчині DMSO-D₆ на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота 200 МГц, внутрішній стандарт – TMS.

Загальна методика синтезу 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (2а-н). Метод А. 0,01 моль відповідного хінолін-6-сульфохлориду **1а,б** та 0,011 моль аліфатичного аміну нагрівають в 15 мл безводного піридину при перемішуванні при 60-80 °С протягом 1,5-2 год. До реакційної суміші додають 100 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до рН=3-4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з підходящого розчинника.

Загальна методика синтезу 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (2а-н). Метод Б. 0,01 моль відповідного хінолін-6-сульфохлориду **1а,б**, 0,011 моль аліфатичного аміну та 0,011 моль триетиламіну в 30-50 мл етанолу кип'ятять протягом 30-40 хв. До реакційної суміші додають 100-150 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до рН=3-4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з підходящого розчинника.

Методика синтезу 4-метил-6-піперазиносульффоніл-1,2-дигідрохінолін-2-ону (2о).

0,01 моль хінолін-6-сульфохлориду **1а** та 0,03 моль піперазину в 30-50 мл етанолу кип'ятять протягом 30-40 хв. До реакційної суміші додають 100-150 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до рН=3-4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу.

Для визначення антимікробної активності сполук було використано метод дифузії препарату в агар "колодязями", набір 5 стандартних феруленс-штамів мікроорганізмів: Staphylococcus aureus ATCC 25923, Echerichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Bacillus subtilis ATCC 6633, Candida albicans 885/653. Для найбільш активних речовин додатково встановлювали мінімальну концентрацію, що повністю пригнічує ріст мікроорганізмів (МПК) методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі. Мікробне навантаження складало 10⁸ мікробних клітин на 1 мл поживного середовища. Концентрація досліджуваної речовини – 1%, розчинник – ДМФА.

Результати й обговорення. Синтезовані 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміди **2а-о** були вивчені на наявність антимікробних властивостей щодо S. aureus, E. coli, P. aeruginosa, B. subtilis та C. albicans. Одержані результати первинного мікробіологічного скринінгу свідчать, що антибактеріальна дія властива всім дослідженим сульфамідам **2а-о**. При цьому найбільш активними виявилися сполуки з *n*-пропільним (**2д**), морфоліновим (**2к, 2л**) та фурфурильним (**2н**) фрагментом в сульфамідній групі (табл. 3). Слід також відзначити, що деякі представники (сполуки **2б-2д, 2з, 2к-н**) мають слабку протигрибкову активність щодо C. albicans. Представлені результати є достатньо цікавими, оскільки в сучасній клінічній практиці дуже часто зустрічаються інфекції, викликані

змішаною мікробною флорою. Таким чином, наведені дані підтвердили прогнозовану антимікробну активність, а сульфамідні похідні 4-ме-

тил-1,2-дигідрохінолін-2-ону можна вважати перспективним класом сполук для подальшого спрямованого пошуку БАР з антимікробною дією.

Таблиця 3. Антибактеріальні властивості 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів методом серійних розведень

Сполука	МПК, мг/мл			
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Echerichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633
2д	25-30	30-50	>50	15-30
2к	20-30	>50	>50	20-40
2л	20-30	30-50	>50	10-20
2н	20-40	30-50	>50	20-30

Висновки. 1. За реакцією амінування 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридів аліфатичними амінами синтезовано ряд нових 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-алкілсульфамідів.

2. Вивчення антимікробних властивостей одержаних сполук засвідчило наявність помірної активності щодо *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* та слабкої протигрибкової дії окремих сполук на *C. albicans*.

Література

1. Вейганд-Хильгетаг Методы эксперимента в органической химии: Пер. с нем. Л.В. Коваленко и А.А. Заликина / Под ред. Н.Н. Суворова. – М.: Изд-во «Химия», 968. – 944 с.
2. Зубков В.О., Гриценко І.С., Цапко Т.О. та ін. Синтез та антимікробна активність 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-арилсульфамідів // ЖОФХ. – 2008. – Т.6, вип. 3(23). – С. 39-43.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей [В 2 ч.]. 12-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: «Новая волна», 1996. – 731 с.
4. Пат. US7091204, МПК⁷ А 61 К 31/495, С 07 D 239/02, С 07 D 207/04. Sulfonamides / Dhanak Dashyant, Gallagher Timothy, Knight Steven (US). – Заявл. 07.05.02; Опубл. 15.08.06.
5. Пат. WO123077, МПК⁷ А 61 К 31/4704. Heteroaryl sulfones and sulfonamides and therapeutic uses thereof / Reddy P., Reddy R. (US). – Заявл. 08.06.05; Опубл. 29.12.05.
6. Brzozowska Zdzisiaw, SŃeczewska Franciszek, Siawicki Jarosiaw. Synthesis of potassium 1,1-dioxopyrido[4,3-*e*]-1,4,2-dithiazine-3-thiolate and its application to the synthesis of novel sulfonamides with potential biological activity // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2008. –

5. – P. 1407-1413.
7. Fathalla O. A., Awad S. M., Mohamed M. S. Synthesis of new 2-thiouracil-5-sulphonamide derivatives with antibacterial and antifungal activity // Archives of Pharm. Research. – 2005. – 28, № 11. – P. 1205-1212.
8. Fathalla O.A., Zaghary W.A., Radwan H.H. et al. Synthesis of new 2-thiouracil-5-sulfonamide derivatives with biological activity // Archives of Pharm. Research. – 2002. – 25, № 3. – P. 258-269.
9. Filimonov S.I., Korsakov M.K., Kravchenko D.V. et al. Convenient synthesis of novel 5-substituted 3-methylisoxazole-4-sulfonamides // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2006. – Vol. 43. – P. 663-671.
10. Owena D.J., Davisa C.B., Hartnella R.D. Synthesis and evaluation of galactofuranosyl N,N-dialkyl sulfenamides and sulfonamides as antimycobacterial agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2007. – 17, № 8. – P. 2274-2277.
11. Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Martynov I.V. Arenesulfonylimines of methyl trifluoropyruvate in the cyclocondensation reactions with 1,3-C,N- and -N,N-binucleophiles // Russian Chemical Bulletin. – 2007. – 56, № 11. – P. 2247-2251.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ 6-АЛКИЛСУЛЬФАМИДОВ 4-МЕТИЛХИНОЛИН-2-ОНОВ

В.А. Зубков, И.С. Гриценко, Т.А. Цапко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: по реакции взаимодействия 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридов с алифатическими аминами получен ряд новых соответствующих сульфамидов и проведено изучение их микробиологических свойств. Установлено, что все синтезированные сульфамиды имеют умеренную антимікробную активність, а некоторые соединения также проявляют слабое протигрибковое действие.

Ключевые слова: 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфохлорид, сульфамиды, синтез, антимикробная активность.

SYNTHESIS AND MICROBIOLOGICAL STUDY OF 6-ALKYLSULFONYLAMIDES OF 4-METHYLQUINOLIN-2-ONS

V.O. Zubkov, I.S. Hrytsenko, T.O. Tsapko

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: reaction between 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-sulfonyl chlorides and aliphatic amines has been carried out and series of new sulfonylamides has been obtained. Their microbiological properties have been studied. It has been found that all compounds have moderate antimicrobial activity and some of them have low antifungal activity.

Key words: 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-sulfonyl chlorides, sulfonylamides, synthesis, antimicrobial activity.