

УДК 615.281.9:547.544.3:547.831.7:547-327

ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ 6-СУЛЬФОНІЛПОХІДНИХ 4-МЕТИЛ-1,2- ДИГІДРОХІНОЛІН-2-ОНУ

Цапко Т.О.

Національний фармацевтичний університет

належать до різних класів сполук. Серед них важливе значення мають сульфопохідні аренів, зокрема велика група амідів сульфонілової кислоти. Крім сульфаніламідних препаратів, сульфопохідні представлені на фармацевтичному ринку і таким класом сполук як сульфони ($R-SO_2-R'$). На увагу заслуговують два лікарських препарати даної групи – дапсон (4,4'-діамінодифенілсульфон, ДАДС) та його аналог солюсульфон (рис.1).

В сучасній медичній практиці застосовуються протимікробні засоби, які за хімічною природою

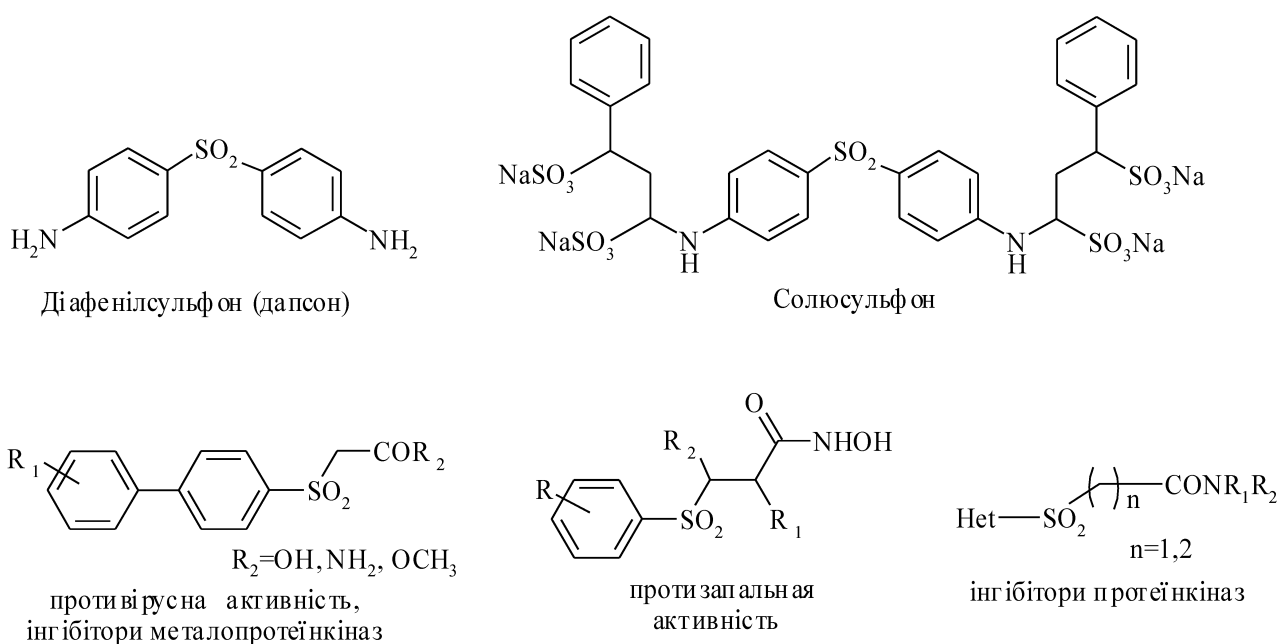


Рис. 1. Біологічно активні похідні арил(гетерил)сульфонів

Дапсон за протимікробною активністю по відношенню до різних штамів мікроорганізмів у 10-100 разів перевищує сульфаніламід, однак його найбільш цінною біологічною властивістю є вплив на мікобактерії туберкульозу та лепри. На сьогоднішній день дапсон є одним з небагатьох препаратів антилепротної дії в арсеналі протимікробних засобів, проте має низку серйозних побічних ефектів (агранулоцитоз, метгемоглобінемія, гемолітична анемія, гепатотоксичність тощо) [1].

Протягом тривалого часу пошук нових протимікробних засобів у ряду похідних сульфонів проводився головним чином у напрямку модифікації структури препарату діамінодифенілсульфону. У ряду сульфонілопохідних вивчалася й антимікробна активність сполук, в яких одне з ароматичних кілець дапсону було заміщено хіноліновим циклом [2]. Окремо слід відзначити дані про антимікробну дію функціональних похідних сульфонілоцтових та

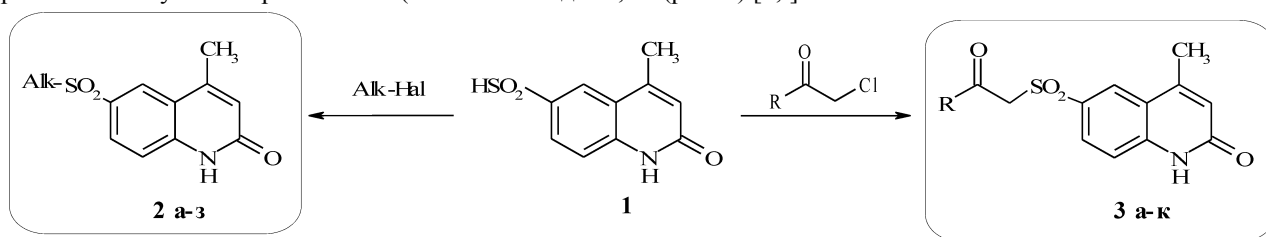
сульфонілпропіонових кислот [3]. Дослідження останніх років виявили і деякі інші види біологічної дії ароматичних та гетероциклічних сульфонів (рис. 1) [4, 5, 6, 7, 8].

Враховуючи вищенаведені дані щодо біологічної активності арил- та гетерилсульфопохідних та продовжуючи дослідження сульфовмісних похідних з хінолоновим фрагментом, що проводяться в Національному фармацевтичному університеті, метою даної роботи стало дослідження протимікробної активності 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (2) та похідних 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілоцтової кислоти (3).

Об'єкти і методи досліджень

Серія 6-сульфопохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (2а-з, 3а-к) була одержана з препаративними виходами шляхом алкілування 4-

метил-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти (1) етиловим естером та амідами хлороцтової кислоти) різними алкілюючими реагентами (алкілгалогенідами, (рис. 2) [8,⁹].



2: Alk = а) CH₃; б) C₂H₅; в) C₃H₇; г) n-C₄H₉; д) n-C₅H₁₁; е) n-C₆H₁₃; ж) CH₂Ph; з) CH₂-CH=CH₂

3: R = а) OC₂H₅; б) R=NH₂; в) R=NHCH₂C₆H₅; г) R=NHCH₂C₆H₅; д) R=NH(2-CH₃-C₆H₄); е) NH(3-CH₃-C₆H₄); ж) NH(2-OCH₃-C₆H₄); з) NH(4-OCH₃-C₆H₄); и) NH(2-Cl-C₆H₄); и) NH(2-F-C₆H₄); к) NH(2,4-диCH₃-C₆H₃)

Рис. 2. Синтез 6-сульфонілпохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону

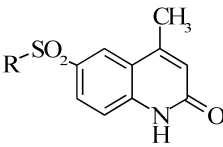
Протимікробну активність 4-метил-6-R-сульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-онів **2а-з** та **3а-к** вивчали методом дифузії в агар колодязями з використанням набору 5 стандартних штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Echerichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* 885/653. Оцінку результатів проводили шляхом вимірювання зон затримки росту

мікроорганізмів. Для найбільш активних речовин встановлювали мінімальну концентрацію, яка повністю пригнічує ріст мікроорганізмів (МПК), методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі. Мікробне навантаження складало 10⁸ мікробних клітин на 1 мл поживного середовища, розчинник – диметилформамід.

Результати та їх обговорення

Дані мікробіологічного вивчення сполук **2а-з**, **3а-к** представлені в табл. 1 і 2.

Таблиця 1- Протимікробні властивості 4-метил-6-сульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-онів методом дифузії в агар

		Діаметр зон затримки росту, мм (для 1% розчину речовини)				
		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Echerichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> 885/653
Сполука	R					
2а	CH ₃	16, 16	15, 14	15, 14	21, 21	ріст
2б	C ₂ H ₅	14, 14	13, 12	11, 12	18, 17	ріст
2в	n-C ₃ H ₇	14, 13	12, 14	12, 12	16, 18	ріст
2г	n-C ₄ H ₉	14, 14	13, 12	12, 13	17, 17	ріст
2д	n-C ₅ H ₁₁	15, 17	14, 13	12, 12	17, 19	ріст
2е	n-C ₆ H ₁₃	14, 16	14, 14	14, 12	16, 19	ріст
2ж	CH ₂ C ₆ H ₅	14, 14	14, 13	15, 13	19, 17	ріст
2з	CH ₂ CH=CH ₂	13, 14	13, 12	12, 12	17, 16	ріст
3а	CH ₂ COOC ₂ H ₅	22, 23	17, 16	17, 15	14, 16	12, 13
3б	CH ₂ CONH ₂	25, 24	17, 15	13, 15	12, 11	13, 12
3в	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	26, 25	13, 15	13, 14	14, 14	11, 12
3г	CH ₂ CONHCH ₂ C ₆ H ₅	22, 23	18, 16	17, 18	13, 15	11, 12

Зд	CH ₂ CONH-(2-CH ₃ -C ₆ H ₄)	19, 20	17, 18	14, 15	13,14	11, 12
Зе	CH ₂ CONH-(3-CH ₃ -C ₆ H ₄)	20, 21	19, 17	15, 16	13, 14	13, 14
Зж	CH ₂ CONH-(2-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	26, 26	20, 19	18, 15	15, 16	13, 12
Зз	CH ₂ CONH-(4-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	21, 21	16, 17	15,16	17, 16	15, 13
Зі	CH ₂ CONH-(2-Cl-C ₆ H ₄)	27, 27	17, 18	19, 18	18, 18	14, 15
Зн	CH ₂ CONH-(2-F-C ₆ H ₄)	26, 27	20, 19	19, 19	17, 18	13, 15
Зк	CH ₂ CONH-(2,4-диСН ₃ -C ₆ H ₃)	24, 23	17, 18	17, 17	15, 14	15, 14

Результати первинного мікробіологічного скринінгу методом дифузії в агар свідчать, що більшість досліджених мікроорганізмів мають слабку чутливість до 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (**2а-з**). Виключення складає штам *B. subtilis*, по відношенню до якого названі алкілсульфони виявили помірний рівень антибактеріальної активності. Одержані дані також показали, що штам *C. albicans* є не чутливим до дії даних сполук.

Середній рівень антимікробної активності виявив етиловий естер 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілоцтової кислоти (**3а**), який має виражену антимікробну дію по відношенню до штамів *S. aureus* та *E. coli*.

Серед вивченого ряду сполук найбільш перспективними є аміди 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілоцтової кислоти (**3б-к**), які мають найбільші зони затримки росту мікроорганізмів (табл. 1). Особливо слід виділити виражену дію по відношенню до представника грампозитивних мікроорганізмів *S. aureus* та грамнегативної палички *E. coli*: отримані значення МПК сполук **3б-к** складають від 15,62 до 62,5 мкг/мл (табл. 2). Всі аміди 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілоцтової кислоти (**3б-к**) проявляють слабку протигрибкову активність по відношенню до *C. albicans*. Отже, експериментальні дані дозволяють вважати 2'-хлоранілід (4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін)-6-сульфонілоцтової кислоти (**3і**) найбільш активною речовиною з вивченого класу анілідів **3в-к**.

Таблиця 2 - Протимікробні властивості 4-метил-6-сульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-онів методом серійних розведень

Сполука	МПК, мкг/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	<i>Candida albicans</i> 885/653
Зб	62,5	62,5	62,5	125	250
Зв	31,25	62,5	125	125	250
Зг	62,5	62,5	125	62,5	125
Зд	31,25	31,25	62,5	62,5	125
Зе	62,5	62,5	62,5	125	250
Зж	31,25	31,25	31,25	62,5	125
Зз	62,5	62,5	125	62,5	250
Зі	15,62	15,62	31,25	62,5	125
Зн	31,25	62,5	31,25	125	125
Зк	31,25	31,25	31,25	62,5	125

Аналізуючи зв'язок «структура-антимікробна активність» в ряду амідів **3б-к**, можна констатувати

наступну закономірність: аніліди **Зж** та **Зі-к**, які містять замісники в *орто*-положенні ароматичного

кільця при амідній групі характеризуються найбільш вираженою антимікробною дією.

Висновки

1. Вивчення антимікробної активності 6-R-сульфонілохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону показало, що алкілсульфони **2а-з** мають слабо виражену активність, а аміди сульфонилоцтової кислоти **3б-к** проявляють виражену антимікробну дію, особливо по відношенню до штамів *S. aureus* та *E. coli*.
2. Найбільш активною речовиною з усіх досліджених сполук є 2'-хлоранлід (4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін)-6-сульфонілоцтової кислоти (**3і**).
3. Аналіз зв'язку «структура-дія» в ряду анілідів **3в-к** показав, що наявність замісника в *орто*-положенні ароматичного кільця при амідній групі веде до збільшення антимікробної активності.

УДК 615.281.9:547.544.3:547.831.7:547-327

ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ 6-СУЛЬФОНІЛОХІДНИХ 4-МЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОХІНОЛІН-2-ОНУ

Цапко Т.О.

Проведено експериментальне дослідження протимікробної активності 19 вперше синтезованих 6-R-сульфонілохідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону з використанням методу дифузії в агар та методу серійних розведень в рідкому поживному середовищі. В експерименті встановлено, що 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-они мають слабо виражену активність, в той час як аміди 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілоцтової кислоти проявляють виражену антибактеріальну дію, особливо по відношенню до штамів *S. aureus* та *E. coli*. Важливою структурною особливістю, яка сприяє посиленню зазначеного виду активності анілідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонілоцтової кислоти є наявність замісника в *орто*-положенні бензольного кільця амідного фрагменту.

Ключові слова: 1,2-дигідрохінолін-2-он; сульфони; аміди, антимікробна активність, зв'язок «структура-активність».

УДК 615.281.9:547.544.3:547.831.7:547-327

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ 6-СУЛЬФОНИЛПРОИЗВОДНЫХ 4-МЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-2-ОНА

Цапко Т.А.

Проведено експериментальное исследование противомикробной активности 19 впервые

полученных 6-R-сульфонилпроизводных 4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-она с использованием метода диффузии в агар и метода серийных разведений в жидкой питательной среде. В эксперименте установлено, что 6-алкилсульфонил-4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-оны имеют слабо выраженную активность, в то время амиды 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонилуксусной кислоты проявляют выраженное антибактериальное действие, особенно по отношению к штаммам *S. aureus* и *E. coli*. Важной структурной особенностью анилидов 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфонилуксусной кислоты, усиливающей данных вид активности, является наличие заместителя в *орто*-положении бензольного кольца амидного фрагмента.

Ключевые слова: 1,2-дигидрохинолин-2-он; сульфоны; амиды, антимикробная активность, связь «структура – активность».

UDC 615.281.9:547.544.3:547.831.7:547-327

THE STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 6-SULFONYL DERIVATIVES OF 4-METHYL-1,2-DIHYDROQUINOLINE-2-ONE

Tsapko T.A.

Experimental study of the antimicrobial activity of the nineteen new 6-R-sulfonyl derivatives of 4-methyl-1,2-dihydroquinolin-2-one has been carried out using the wells method and the serial dilution method in liquid medium. The experiment has shown that 6-alkylsulfonyl-4-methyl-1,2-dihydroquinoline-2-ones have weak activity but 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonic acid amides exhibit pronounced antibacterial activity, especially against strains of *S. aureus* and *E. coli*. The important structural feature of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonic acid anilides that increases this activity is the presence of the substituent in the *ortho*-position of the benzene ring of the amide residue.

Key words: 1,2-dihydroquinoline-2-one; sulfones; amides, antimicrobial activity, "structure - activity" relationship.

References

- ¹.Mandell G.L., Sande M.A. Antimicrobial agents: drugs used in the chemotherapy of tuberculosis and leprosy. In: Goodman Gilman A., Rall T.W., Nies A. S., Taylor P., etc. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. - New-York: Pergamon Press; 1990. – 1146 pp. Chapter 49.
- ².Synthesis and antibacterial activity of certain quinoline derivatives / M. A. Abd-Alla, A.-H. N. Ahmed, M. F. El-Zollry, F. A. Omar // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1992. – Vol. 57, № 7. – P. 1547–1552.
- ³.US Pat. 2005119257, C 07 D 279/12. Cyclic sulfone containing retroviral protease inhibitors / Bertenshaw D. E., Getman D., Heintz R. M., Talley J. J., Reed K. L., Chrusciel R. A., Clare M. ; Pharmacia Corporation. – № 20040932331 ; 02.09.04 ; 02.06.05.
- ⁴.Synthesis and promising in vitro antiproliferative activity of sulfones of a 5-nitrothiazole series / Cohen A., Crozet M. D., Rathelot P. et al. // *Molecules*. – 2012. – Vol. 21, №18(1). – P. 97-113.
- ⁵.Synthesis, in vitro and in vivo antimalarial assessment of sulfide, sulfone and vinyl amide-substituted 1,2,4-trioxanes prepared via thiol-olefin co-oxygenation (TOCO) of allylic alcohols / Amewu R., Gibbons P., Mukhtar A. et al. // *Org. Biomolec. Chem.* - 2010. - №8 (9). - P. 2068-2077.
- ⁶.Discovery of small-molecule inhibitors of the ATPase activity of human papillomavirus E1 helicase / A.-M. Faucher, P. W. White, C. Brochu et al. // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47, № 1. – P. 18–21.
- ⁷.Synthesis and SAR of α -sulfonylcarboxylic acids as potent matrix metalloproteinase inhibitors / Yue-Mei Zhang, Xiaodong Fana, Bangping Xiang et al. // *Bioorg. Med. Chem. Letters*. – 2006. – Vol. 16, № 12. – P. 3096–3100.
- ⁸.Synthesis of (4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-sulfonyl)acetanilides and their effect on blood coagulation system / V. A. Zubkov, T. A. Tsapko, I. S. Gritsenko and L. N. Maloshtan // *Rus. Chem. Bull.* – 2011. –V. 59, №2. – P. 2329-2332.
- ⁹.Zubkov V.O. Synthesis and some peculiar properties of reactivity of 6-alkylsulfonyl-4-methyl-1,2-dihydroquinolin-2-ones / V.O. Zubkov, I.S. Grytsenko, T.O. Tsapko // *J. Org. Pharm. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 3(27). – P. 30-34.