



УКРАЇНА

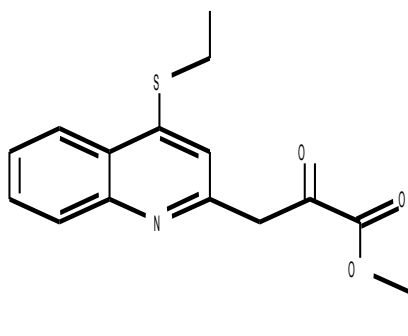
(19) **UA** (11) **123814** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 215/20** (2006.01)**C07D 215/22** (2006.01)**C07D 215/36** (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2019 11580	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Бражко О.А., Євлаш А.С. "Синтез 4-тіохінолінів як перспективних біорегуляторів (літературний огляд)." Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки 1 (2017): 180-193 Бражко О.А. та ін... "Антиоксидантна активність 4-тіопохідних хіноліну у дослідях in vitro." Вісник ДоНУ, сер. А: Природничі науки 2 (2009): 294-298 Завгородній М. П. "Біологічна активність нових 4-тіопохідних хіноліну." Акт. пит. біології, екології та хімії: Електрон. наук. вид 1.1 (2009): 86-97 Бражко О.А., Біологічно-активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами : автореф. дис ... д-ра біол. наук : 02.00.10 / Олександр Анатолійович Бражко; В.о. НАН України. Ін-т біоорган. хімії та нафтохімії.— К. : [б.в.], 2005.— 43с. Бражко О. О. "Біологічна активність похідних 2-метил (феніл) заміщених (хінолін-4-ілтіо) карбонових кислот." Бражко ОО—Diss. ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, 2016 Biskupskaya D.I. Research on 6- and 7-substituted 2-and 4-thioquinolones. Transmission of the electronic effects of substituents in the benzene ring of thioquinolones to the reaction center. Chem Heterocycl Compd 10, 350–353 (1974) Biskupskaya D.I., Voropaeva A.V. Study of the properties and reactivities of 6-substituted 4-thioquinaldones with some electrophilic reagents. Chem Heterocycl Compd 7, 1570–1573 (1971) EP 2284158 A1 (SHANGHAI INST PHARM INDUSTRY [CN]), 16.02.2011 UA 60110 U (ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ" МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ), 10.06.2011
(22) Дата подання заявки: 02.12.2019	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 03.06.2021	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.07.2020, Бюл.№ 13	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 02.06.2021, Бюл.№ 22	
(72) Винахідник(и): Бражко Олександр Анатолійович (UA), Головатюк Володимир Миколайович (UA), Амінова Аліна Сергіївна (UA)	
(73) Володілець (володільці): ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, 69600 (UA)	

(54) ЕТИЛ-3-[4-(АЛКІЛСУЛЬФАНІЛ)ХІНОЛІН-2-ІЛ]-2-ОКСОПРОПАНОАТИ ТА СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ**(57)** Реферат:

UA 123814 C2

Винахід стосується органічної хімії, зокрема належить до галузі синтезу фізіологічно активних хімічних речовин на основі алкілсульфанілхінолінів, а саме етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів. Етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноати містять хіноліновий цикл з алкілсульфанільними замісниками у 4-му положенні (SCH_3 ; SC_2H_5 ; SC_3H_7 ; SC_4H_9 ; SC_5H_{11} ; SC_6H_{13}), а також етилоксипропаноатний залишок у 2-му положенні. Спосіб отримання етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів включає поєднання акітїохінальдину та діетилоксалату в середовищі суспензії трет-бутилату калію і абсолютного тетрагідрофурану в атмосфері аргону, що дозволяє одержати хімічно чисті сполуки, що проявляють біологічну активність. Запропонований спосіб отримання етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів, може бути здійснений на стандартному обладнанні з використанням вітчизняних вихідних реагентів і дозволяє отримати речовини з високим ступенем чистоти (до 100 %), забезпечує високий вихід продукту реакції (до 93 %). Заявлені сполуки є біологічно активними речовинами, що можуть використовуватися як сполуки направленої фармакологічної дії.



Винахід стосується органічної хімії, зокрема належить до галузі синтезу фізіологічно активних хімічних речовин на основі алкілсульфанілхінолінів, а саме етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів із замісниками у 6-му положенні.

Аналогом рішення є 2-метил-4-(алкілсульфаніл)хіноліни з замісниками у шостому положенні, що містять хіноліновий цикл із метильною групою у 2-му положенні, алкілсульфанільні замісники у 4-му положенні (SCH_3 ; SC_2H_5 ; SC_3H_7 ; SC_4H_9 ; SC_5H_{11} ; SC_6H_{13}) та замісники у 6-му положенні (H; F; Cl; Br; OMe; OEt).

Ознаками, спільними з рішенням, що заявляється, є наявність хінолінового циклу, алкілсульфанільних замісників у 4-му положенні (SCH_3 ; SC_2H_5 ; SC_3H_7 ; SC_4H_9 ; SC_5H_{11} ; SC_6H_{13}) та замісників у 6-му положенні (H; F; Cl; Br; OMe; OEt).

Прототипом є етил-2-оксо-3-(хінолін-2-іл)пропаноат, що містить хіноліновий цикл та етилоксипропаноатний залишок.

Ознаками, спільними з рішенням, що заявляється, є наявність хінолінового циклу та етилоксипропаноатного залишку.

Відомий спосіб отримання етил-2-оксо-3-(хінолін-2-іл)пропаноату та його похідних [Zupet; Tisler; Synthetic Communications; vol. 22; nb. 15; (1992); p. 2245-2251], який включає змішування за температури навколишнього середовища хінальдину з діетилоксалатом у середовищі діетилового ефіру в присутності трет-бутилату калію, перемішування реакційної суміші та її фільтрування, висушування осаду на повітрі.

Ознаками, спільними з рішенням, що заявляється, є використання діетилоксалату та присутність у реакційній суміші трет-бутилату калію, протікання реакції за температури навколишнього середовища, перемішування реакційної суміші та її фільтрування, висушування осаду на повітрі.

Недоліками способу є отримання проміжних сполук (калієвих солей), що потребує додаткових операцій та низькі виходи продуктів реакції.

Відмінним ознаками є використання замість хінальдину 4-заміщеного акілтїохінальдину.

Відомий спосіб отримання етил-2-оксо-3-(хінолін-2-іл)пропаноату та його похідних [Borsche; Manteuffel; Justus Liebigs Annalen der Chemie; vol. 526; (1936); p. 22, 33], який включає змішування хінальдину з діетилоксалатом у середовищі суміші діетилового ефіру та метанолу, в присутності калію етоксиду, за температури навколишнього середовища, перемішування реакційної суміші, переосадження, кристалізацію та фільтрування осаду, висушування його на повітрі.

Ознаками, спільними з рішенням, що заявляється, є змішування хінолін похідного з діетилоксалатом за температури навколишнього середовища, перемішування реакційної суміші, переосадження, кристалізація та фільтрування осаду, висушування його на повітрі.

Недоліками способу є отримання проміжних сполук (калієвих солей), що потребує додаткових операцій та низькі виходи продуктів реакції.

Відмінним є використання замість хінальдину 4-заміщеного акілтїохінальдину.

В основі винаходу поставлено задачу розробити спосіб отримання етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів, який шляхом поєднання акілтїохінальдину та діетилоксалату в середовищі суспензії трет-бутилату калію і абсолютного тетрагідрофурану в атмосфері аргону, що дозволяє одержати хімічно чисті сполуки, які проявляють біологічну активність.

Суттєвими ознаками рішення є наявність хінолінового циклу з етилоксипропаноатним залишком у 2-му положенні, алкілсульфанільних замісників у 4-му положенні (SCH_3 ; SC_2H_5 ; SC_3H_7 ; SC_4H_9 ; SC_5H_{11} ; SC_6H_{13}) та замісників у 6-му положенні (H; F; Cl; Br; OMe; OEt).

Відмінними від прототипу ознаками є наявність алкілсульфанільних замісників у 4-му положенні (SCH_3 ; SC_2H_5 ; SC_3H_7 ; SC_4H_9 ; SC_5H_{11} ; SC_6H_{13}) та замісників у 6-му положенні (H; F; Cl; Br; OMe; OEt).

Заявлений клас речовин є новим та проявляє біологічну активність.

Суттєвими ознаками способу є:

- приготування суспензії трет-бутилату калію в абсолютному тетрагідрофурани (ТГФ);

- додавання у середовищі аргону, до отриманої суспензії, діетилоксалату;

- перемішування суміші за кімнатної температури;

- приготування розчину алкілтїохінальдину в абсолютному ТГФ;

- додавання отриманого розчину алкілтїохінальдину до суспензії з діетилоксалатом і перемішуванням за нормальних умов;

- випарювання розчинника при зниженому тискові;

- розчинення отриманих кристалів слабкокислою хлоридною кислотою до слабкокислого середовища;

- підлучення слабким розчином натрію гідрокарбонату до слабколужного середовища;
- кристалізація осаду;
- фільтрування та висушування осаду.

Відмінними від прототипу ознаками є:

- 5 - приготування суспензії трет-бутилату калію в абсолютному тетрагідрофурани (ТГФ);
- додавання у середовищі аргону, до отриманої суспензії, діетиллоксалату;
- використання як похідного хіноліну алкілтіохінальдину, який розчиняють в абсолютному ТГФ;

- додавання отриманого розчину алкілтіохінальдину до суспензії з діетиллоксалатом;

- 10 - випарювання розчинника при зниженому тискові.

На Фіг. 1 зображена загальна формула етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів.

На Фіг. 2 зображена схема синтезу етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів.

- 15 Спосіб здійснюють так:

- готують суспензію трет-бутилату калію в абсолютному тетрагідрофурани (ТГФ) у молярному співвідношенні 1:23 у круглодонній колбі;

- додають у середовищі аргону, до отриманої суспензії, діетиллоксалат у молярному співвідношенні трет-бутилат калію:діетиллоксалат 1:1;

- 20 - перемішують суміш за кімнатної температури протягом 20-60 хв;

- готують розчин алкілтіохінальдину в абсолютному ТГФ, у молярному співвідношенні 1:21;

- додають отриманий розчин алкілтіохінальдину до суспензії з діетиллоксалатом, і перемішують протягом 15-24 год. за нормальних умов;

- випарюють розчинник при зниженому тиску;

- 25 - розчиняють отримані кристали слабкокислою хлоридною кислотою до слабкокислого середовища;

- підлучують слабким розчином натрію гідрокарбонату до слабколужного середовища;

- кристалізують осад за рахунок охолодження;

- фільтрують та висушують осад.

- 30 Приклад отримання етил-3-[4-(етилсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноату:

- готували суспензію, яка містила 3,1 г трет-бутилату калію, розчиненого в 70 мл абсолютного тетрагідрофурани (ТГФ) у круглодонній колбі;

- додавали до отриманої суспензії 4 г діетиллоксалату у середовищі аргону;

- перемішували суміш за кімнатної температури протягом 30 хв;

- 35 - готували розчин, який містить 1,92 г алкілтіохінальдину в 40 мл абсолютного ТГФ;

- додавали отриманий розчин алкілтіохінальдину до суспензії з діетиллоксалатом і перемішували протягом 15 год. за нормальних умов;

- розчиняли отримані кристали слабкокислою хлоридною кислотою до слабо кислого

- 40 середовища до pH=4;

- підлучували слабким розчином натрію гідрокарбонату до pH=8;

- кристалізували осад шляхом охолодження;

- фільтрували та висушували осад.

Вихід 5,5 г (93 %).

- 45 Індивідуальність сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Sorbfil (ЗАО "Сорбполімер", UV-254). Проявлення хроматограм було здійснено за допомогою УФ-променів.

Хімічну структуру етил-3-[4-(етилсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноату доведено за допомогою хромато-мас-спектрометрії та ЯМР-спектроскопії.

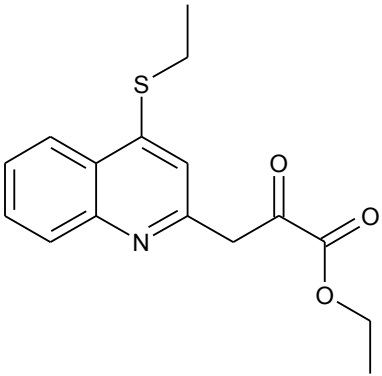
- 50 Синтезована сполука має вигляд жовто-коричневого порошку. Розчинна в диметилформаміді, диметилсульфооксиді, не розчинна у воді.

Хромато-мас-спектрометричним аналізом (табл. 1) підтверджено структуру:

- етил-3-[4-(етилсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноату.

Таблиця 1

Хромато-мас-спектр етил-3-[4-(етилсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноату

№	Досліджувана сполука	Молекулярна маса, (г/моль)	Пік спектра квазімолекулярного іону $[M+H]^+$ (г/моль)	Чистота сполуки, %
1	2	3	4	5
1		303,38	304	97,34

Хромато-мас-спектри знято на вискоєфективному-рідинному хроматографічному модулі приладу Agilent 1260 Infinity HPLC System та діодно-матричному детекторі з протонною іонізацією.

Пік спектра квазімолекулярного іону $[M+H]^+$ відповідає молекулярній масі відповідних сполук.

Сpektри 1H знято на приладі "Bruker AC 400" (400 МГц) у розчині, $DMCO-d_6$, внутрішній стандарт - TMS.

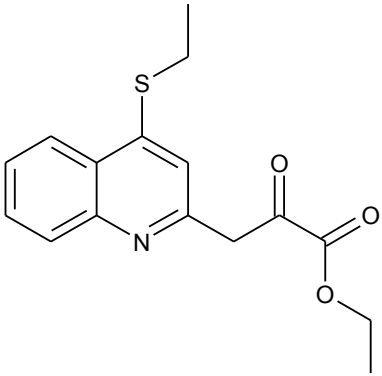
У ПМР-спектрі етил-3-[4-(етилсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноату спостерігається складний мультиплет протонів хіноліну з $\delta=7.3-8.0$ м. д. (табл. 2). Характерні сигнали протонів для етильного залишку та залишку оксопропаноату.

Сpektри ^{13}C знято на приладі "Bruker AC 400" (100 МГц) у розчині, $DMCO-d_6$, внутрішній стандарт - TMS.

У ^{13}C ЯМР-спектрі етил-3-[4-(етилсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноату спостерігаються багаточисленні синглети хінолінового кільця в діапазоні $\delta=150,6-113,9$ м. д. (табл. 3), а також характерні піки протонів для етильного залишку та залишку оксопропаноату.

Таблиця 2

 1H спектр етил-3-[4-(етилсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноату

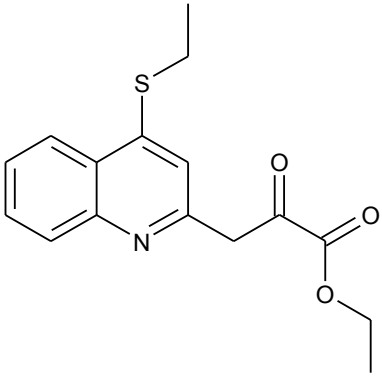
Досліджувана сполука	Хімічний зсув, δ , м. д.	
	Наром., H	Інші групи
1	2	3
	7,3-8,0 (м., 5H)	6,3 (2H, $-CH_2-$); 4,3 (2H, $-CH_2-$); 3,1 (2H, $-CH_2-$); 1,5 (3H, $-CH_3$); 1,4 (3H, $-CH_3$)

Вихід: 93 %; Т пл. 159-161 °С; Емпірична формула $C_{16}H_{17}NO_3S$.

- 5 Попередню оцінку загального біологічного потенціалу запропонованих сполук було здійснено на основі комп'ютерної програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances). Визначено їх найбільш імовірні фармакологічні ефекти (табл. 4). У системі PASS біологічна активність описується якісно (наявність/відсутність). Результати прогнозу подаються у вигляді списку назв імовірних видів активності з розрахунковими оцінками імовірностей наявності (P_a) і відсутності кожної активності (P_i), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці імовірності розраховують незалежно, їхня сума не дорівнює одиниці.

Таблица 3

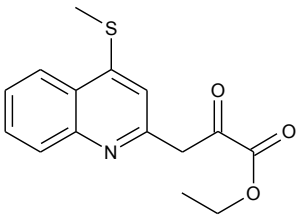
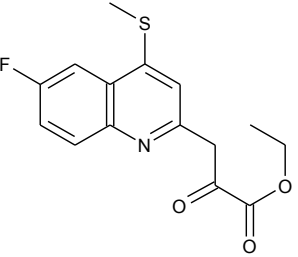
^{13}C спектр етил-3-[4-(етилсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноату

Досліджувана сполука	Хімічний зсув, δ , м. д.	
	Саром., ^{13}C	Інші групи
1	2	3
	150,6 (с.) 136,4 (с.) 131,7 (с.) 124,7 (с.) 123,7 (с.) 122,5 (с.) 119,6 (с.) 113,9 (с.)	170,9 (с, C=O) 164,7 (с, C=O) 92,3 (с, -CH ₂ -) 61,6 (с, -CH ₂ -) 25,3 (с, -CH ₂ -) 14,2 (с, -CH ₃) 13,0 (с, -CH ₃)

10

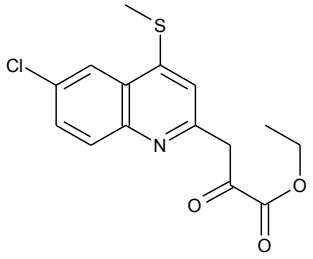
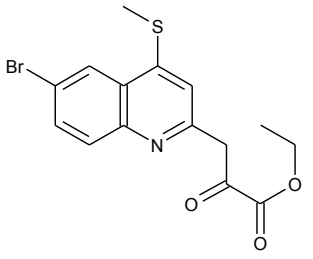
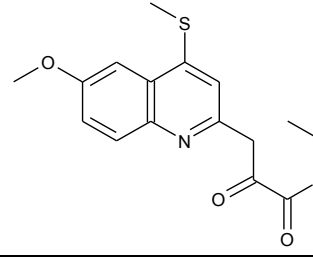
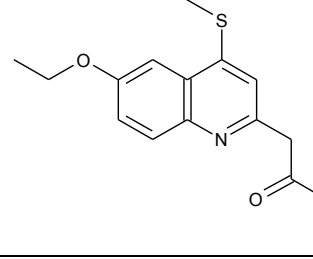
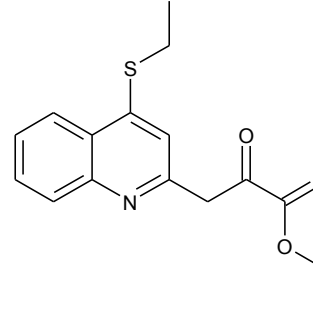
Таблица 4

Прогноз біологічної активності етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	Вид біологічної дії	Межа вірогідної наявності дії (P_a)	Межа вірогідної відсутності дії, (P_i)
1	2	3	4	5
1		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,742 0,598 0,339 0,382	0,022 0,087 0,064 0,113
2		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,731 0,442 0,341 0,317	0,023 0,170 0,063 0,218

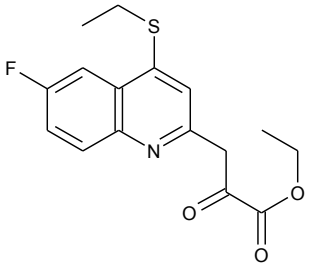
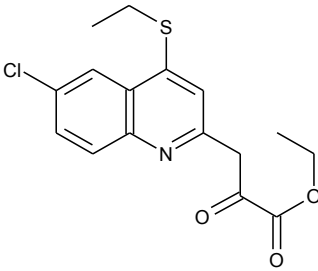
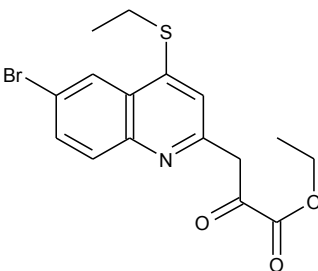
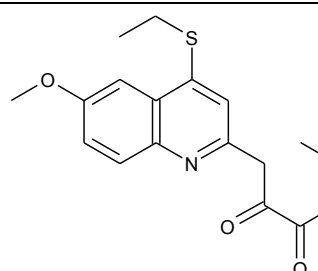
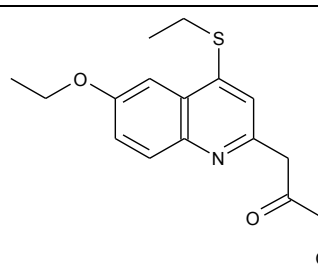
Таблиця 4

Прогноз біологічної активності етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	Вид біологічної дії	Межа вірогідної наявності дії (Pa)	Межа вірогідної відсутності дії, (Pi)
1	2	3	4	5
3		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,752 0,442 0,342 0,423	0,020 0,170 0,063 0,068
4		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,628 0,442 0,327 0,317	0,044 0,170 0,069 0,218
5		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,664 0,576 0,316 0,382	0,035 0,097 0,074 0,112
6		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,721 0,497 0,390 0,420	0,025 0,138 0,046 0,071
7		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,718 0,574 0,348 0,443	0,025 0,098 0,060 0,080

Таблиця 4

Прогноз біологічної активності етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	Вид біологічної дії	Межа вірогідної наявності дії (Pa)	Межа вірогідної відсутності дії, (Pi)
1	2	3	4	5
8		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,708 0,412 0,349 0,323	0,027 0,190 0,060 0,206
9		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,732 0,412 0,350 0,426	0,023 0,190 0,060 0,066
10		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,607 0,412 0,337 0,250	0,052 0,190 0,065 0,077
11		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,637 0,552 0,324 0,386	0,041 0,109 0,070 0,108
12		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,696 0,468 0,398 0,423	0,029 0,155 0,044 0,069

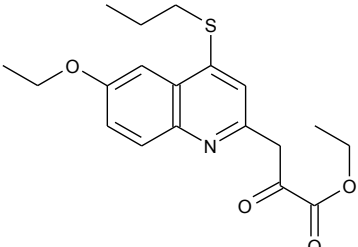
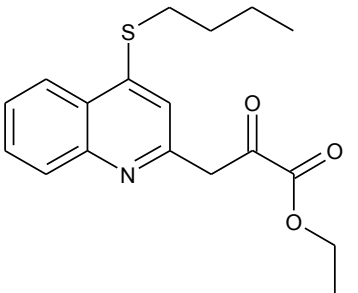
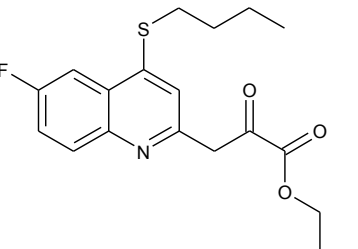
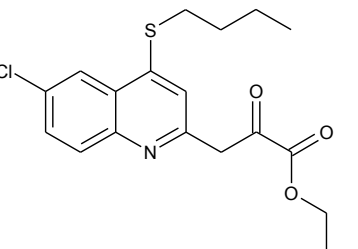
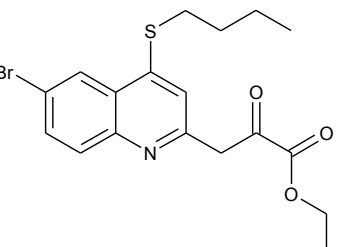
Таблиця 4

Прогноз біологічної активності етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	Вид біологічної дії	Межа вірогідної наявності дії (Pa)	Межа вірогідної відсутності дії, (Pi)
1	2	3	4	5
13		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,677 0,606 0,322 0,406	0,033 0,084 0,071 0,084
14		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,668 0,464 0,326 0,349	0,034 0,157 0,069 0,161
15		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,699 0,464 0,327 0,441	0,029 0,157 0,069 0,055
16		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,577 0,464 0,314 0,349	0,067 0,157 0,075 0,161
17		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,607 0,584 0,304 0,404	0,052 0,094 0,080 0,086

Таблиця 4

Прогноз біологічної активності етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	Вид біологічної дії	Межа вірогідної наявності дії (Pa)	Межа вірогідної відсутності дії, (Pi)
1	2	3	4	5
18		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,653 0,515 0,373 0,438	0,037 0,129 0,051 0,057
19		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,710 0,637 0,295 0,422	0,027 0,070 0,085 0,070
20		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,700 0,514 0,301 0,367	0,029 0,130 0,082 0,133
21		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,725 0,514 0,302 0,725	0,024 0,130 0,081 0,024
22		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,605 0,514 0,289 0,367	0,053 0,130 0,088 0,133

Таблиця 4

Прогноз біологічної активності етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	Вид біологічної дії	Межа вірогідної наявності дії (Pa)	Межа вірогідної відсутності дії, (Pi)
1	2	3	4	5
23		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,633 0,615 0,280 0,418	0,042 0,079 0,094 0,073
24		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,688 0,557 0,347 0,451	0,031 0,107 0,061 0,048
25		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,702 0,662 0,285 0,439	0,028 0,059 0,090 0,056
26		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,692 0,552 0,292 0,386	0,030 0,109 0,086 0,107
27		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,718 0,552 0,293 0,466	0,025 0,109 0,086 0,039

Таблиця 4

Прогноз біологічної активності етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	Вид біологічної дії	Межа вірогідної наявності дії (Pa)	Межа вірогідної відсутності дії, (Pi)
1	2	3	4	5
28		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,601 0,552 0,281 0,386	0,055 0,109 0,093 0,107
29		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,627 0,640 0,272 0,434	0,044 0,069 0,099 0,060
30		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,680 0,591 0,337 0,465	0,032 0,090 0,065 0,040
31		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,702 0,662 0,285 0,439	0,028 0,059 0,090 0,056
32		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,692 0,552 0,292 0,386	0,030 0,109 0,086 0,107
33		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,718 0,552 0,293 0,466	0,025 0,109 0,086 0,039

Таблиця 4

Прогноз біологічної активності етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	Вид біологічної дії	Межа вірогідної наявності дії (Pa)	Межа вірогідної відсутності дії, (Pi)
1	2	3	4	5
34		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,601 0,552 0,281 0,386	0,055 0,109 0,093 0,107
35		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,627 0,640 0,272 0,434	0,044 0,069 0,099 0,060
36		Антиішемічна Антиекземна Антидіабетична Противірусна	0,680 0,591 0,337 0,266	0,032 0,090 0,065 0,057

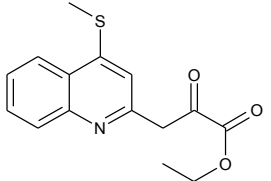
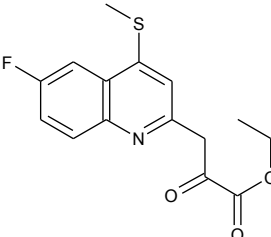
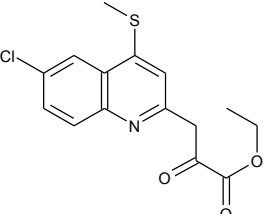
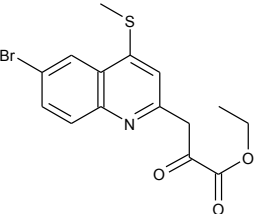
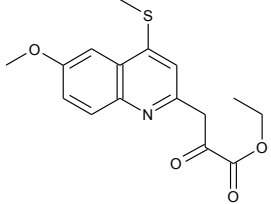
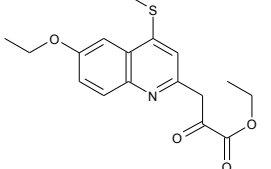
Також було використано програмні рішення для побудови моделей "структура-токсичність" та прогнозування LD₅₀ за допомогою вже створених моделей GUSAR (РФ). GUSAR дозволяє створювати QSAR моделі, основані на прогнозованих біологічних профілях активності хімічних сполук.

Програмний інструмент оцінки токсичності (TEST) був розроблений, щоб дозволити користувачам легко оцінити токсичність хімічних речовин за допомогою методологій кількісних відносин активності (QSAR). QSAR - це математичні моделі, які використовуються для прогнозування мір токсичності за фізичними характеристиками структури хімічних речовин (відомих як молекулярні дескриптори). Прості моделі QSAR обчислюють токсичність хімічних речовин за допомогою простої лінійної функції молекулярних дескрипторів (табл. 5).

Отже, запропонований клас етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів та спосіб їх отримання, може бути здійснений на стандартному обладнанні з використанням вітчизняних вихідних реагентів, і дозволяє отримати речовини з високим ступенем чистоти (до 100 %), забезпечує високий вихід продукту реакції (до 93 %).

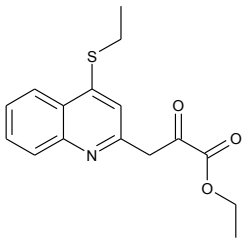
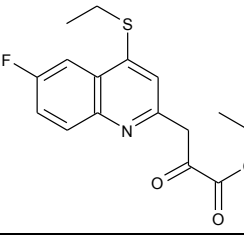
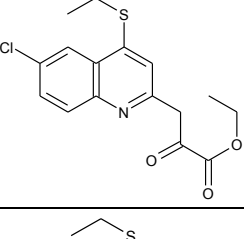
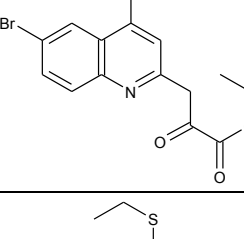
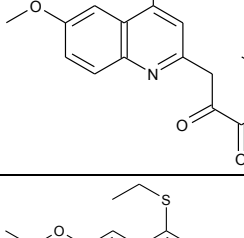
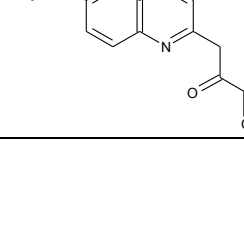
Таблиця 5

TEST та GUSAR прогноз для етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	TEST		GUSAR			
		Oral rat LD ₅₀ - Log10 (mol/kg)	Oral rat LD ₅₀ mg/kg	В/о введення mg/kg	Внутрішньовенне введення mg/kg	Оральне введення mg/kg	Підшкірне введення mg/kg
1	2	3	4	5	6	7	8
1		2,15	2037,93	463,600	68,480	404,900	778,000
2		2,62	735,59	280,500	61,060	589,100	587,200
3		2,22	1954,44	425,400	48,330	429,300	1574,000
4		2,70	732,43	375,400	74,960	386,200	1214,000
5		2,58	834,28	315,900	58,950	501,900	803,500
6		2,64	758,18	473,200	48,030	366,900	754,600

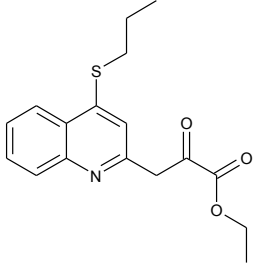
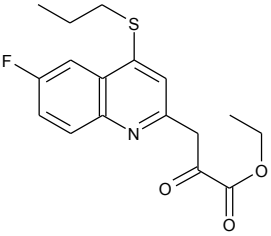
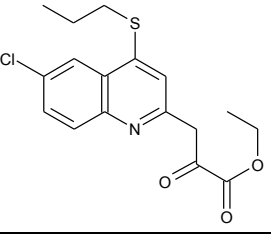
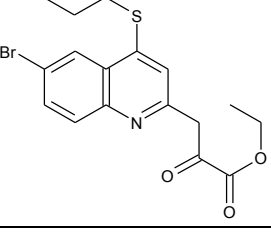
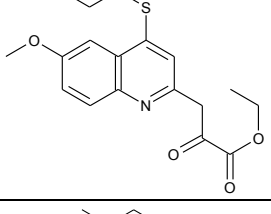
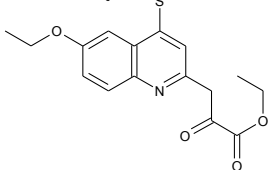
Таблиця 5

TEST та GUSAR прогноз для етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	TEST		GUSAR			
		Oral rat LD ₅₀ -Log10 (mol/kg)	Oral rat LD ₅₀ mg/kg	В/о введення mg/kg	Внутрішньовенне введення mg/kg	Оральне введення mg/kg	Підшкірне введення mg/kg
1	2	3	4	5	6	7	8
7		1,91	3697,42	429,800	62,420	672,200	1222,000
8		2,51	997,42	563,700	86,830	860,300	1051,000
9		2,31	1655,66	311,200	65,170	573,100	2056,000
10		2,66	837,74	578,700	82,180	408,600	1889,000
11		2,61	811,38	479,500	79,580	1178,000	1120,000
12		2,62	835,97	655,800	80,570	1704,000	1444,000

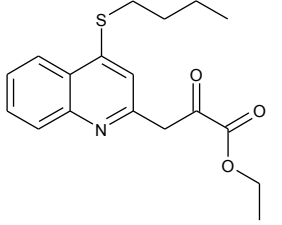
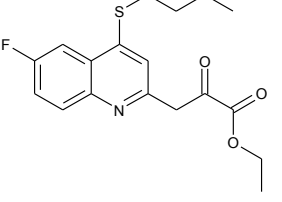
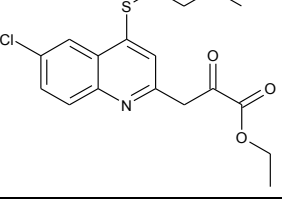
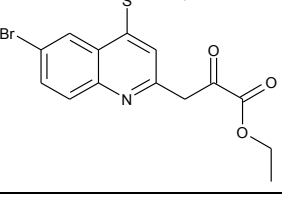
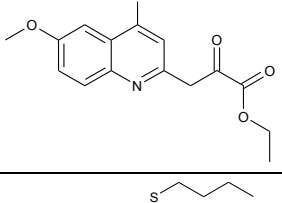
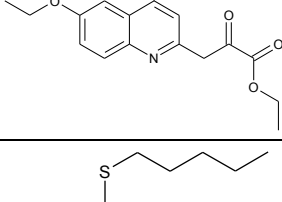
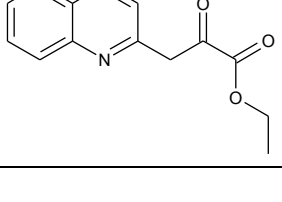
Таблиця 5

TEST та GUSAR прогноз для етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	TEST		GUSAR			
		Oral rat LD ₅₀ - Log10 (mol/kg)	Oral rat LD ₅₀ mg/kg	В/о введення mg/kg	Внутрішньовенне введення mg/kg	Оральне введення mg/kg	Підшкірне введення mg/kg
1	2	3	4	5	6	7	8
13		2,31	1550,88	421,900	79,600	582,000	1853,000
14		2,71	653,54	839,700	82,880	500,400	1152,000
15		2,49	1141,16	495,200	85,000	719,600	2484,000
16		2,60	988,86	718,200	95,420	415,600	2782,000
17		2,75	612,61	480,900	78,430	574,100	1604,000
18		2,67	776,89	604,700	84,740	880,300	1719,000

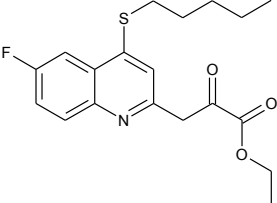
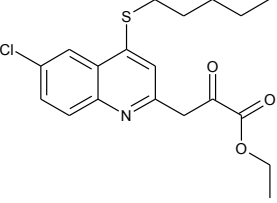
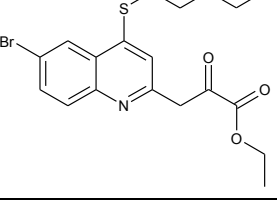
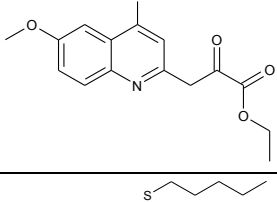
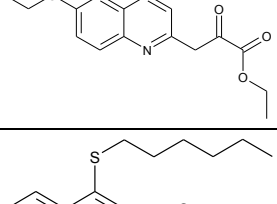
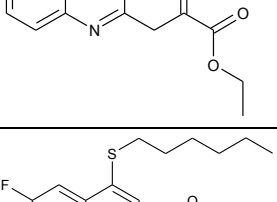
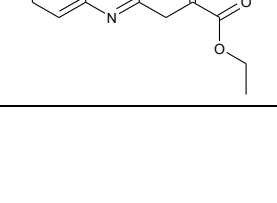
Таблиця 5

TEST та GUSAR прогноз для етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксипропаноатів

№	Структура	TEST		GUSAR			
		Oral rat LD ₅₀ - Log10 (mol/kg)	Oral rat LD ₅₀ mg/kg	В/о введення mg/kg	Внутрішньовенне введення mg/kg	Оральне введення mg/kg	Підшкірне введення mg/kg
1	2	3	4	5	6	7	8
19		2,60	832,10	463,000	77,660	643,400	2090,000
20		2,81	543,48	555,600	72,880	470,700	1318,000
21		2,45	1291,52	459,400	70,410	602,000	2832,000
22		2,82	615,79	616,300	81,220	486,700	2990,000
23		2,72	686,35	531,900	64,490	583,600	1298,000
24		2,43	1385,86	602,100	80,450	652,600	2045,000
25		2,38	1451,39	497,400	70,980	444,200	2195,000

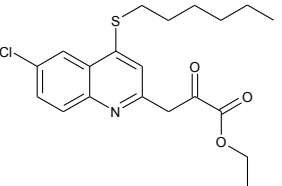
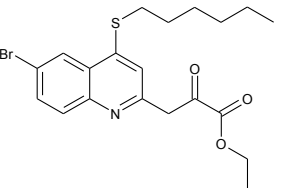
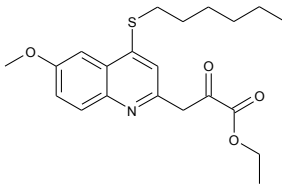
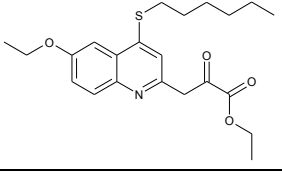
Таблиця 5

TEST та GUSAR прогноз для етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	TEST		GUSAR			
		Oral rat LD ₅₀ - Log10 (mol/kg)	Oral rat LD ₅₀ mg/kg	В/о введення mg/kg	Внутрішньовенне введення mg/kg	Оральне введення mg/kg	Підшкірне введення mg/kg
1	2	3	4	5	6	7	8
26		2,64	841,23 -	559,700	63,680	504,300	1181,000
27		2,76	653,78	576,200	66,760	561,900	2426,000
28		2,92	513,33	677,500	78,650	510,600	2892,000
29		2,51	1172,81	493,300	62,140	847,000	1368,000
30		2,49	1258,99	555,300	73,100	599,300	2012,000
31		2,40	1418,13	472,800	70,580	514,000	2328,000
32		2,59	961,88	511,000	68,480	555,700	1336,000

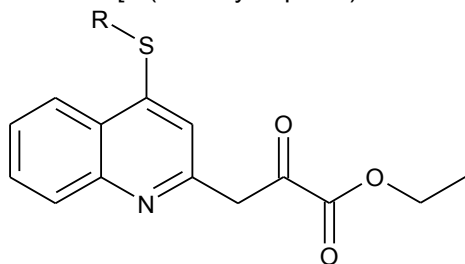
Таблиця 5

TEST та GUSAR прогноз для етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів

№	Структура	TEST		GUSAR			
		Oral rat LD ₅₀ -Log10 (mol/kg)	Oral rat LD ₅₀ mg/kg	В/о введення mg/kg	Внутрішньовенне введення mg/kg	Оральне введення mg/kg	Підшкірне введення mg/kg
1	2	3	4	5	6	7	8
33		2,64	897,62	504,500	74,450	605,100	3000,000
34		2,88	574,69	690,100	87,460	582,900	3034,000
35		2,71	766,83	565,300	69,960	941,000	1201,000
36		2,68	846,10	612,100	71,700	787,200	2118,000

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

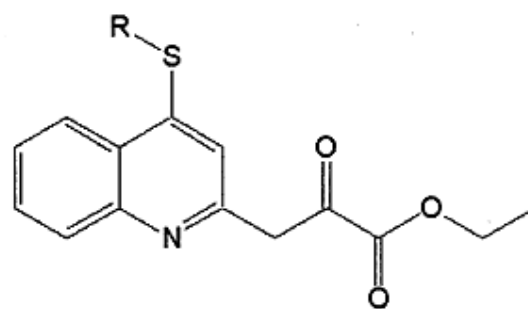
1. Етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноати формули:



де

R=CH₃; C₂H₅; C₃H₇; C₄H₉; C₅H₁₁; C₆H₁₃.

- 5 2. Спосіб отримання етил-3-[4-(алкілсульфаніл)хінолін-2-іл]-2-оксопропаноатів, який включає змішування похідного хіноліну з дітилоксалатом за температури навколишнього середовища, перемішування реакційної суміші, переосадження, кристалізацію та фільтрування осаду, висушування його на повітрі, який **відрізняється** тим, що попередньо готують суспензію трет-бутилату калію в абсолютному тетрагідрофурани (ТГФ), у середовищі аргону, додають до
- 10 отриманої суспензії дітилоксалат, а як похідне хіноліну використовують алкілтіохінальдин, який розчиняють в абсолютному тетрагідрофурани, додають отриманий розчин алкілтіохінальдину до суспензії з дітилоксалатом; випарюють розчинник при зниженому тиску.



$R = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7; \text{C}_4\text{H}_9; \text{C}_5\text{H}_{11}; \text{C}_6\text{H}_{13}$

Fig.1

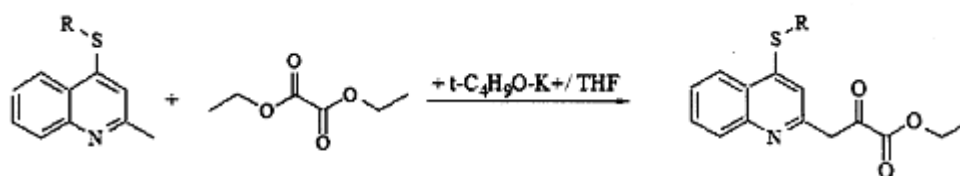


Fig.2