



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91088** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
C07D 215/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 6-АЛКІЛСУЛЬФОНІЛ-4-МЕТИЛ-1,2-ДИГІДРО-2-ХІНОЛІНОНІВ

1

2

(21) а200807079

(22) 21.05.2008

(24) 25.06.2010

(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.

(72) ЗУБКОВ ВАДИМ ОЛЕКСІЙОВИЧ, ГРИЦЕНКО
ІВАН СЕМЕНОВИЧ, ЦАПКО ТЕТЯНА ОЛЕКСАНД-
РІВНА, ТАРАН КАТЕРИНА АНАТОЛІЇВНА(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ

(56) UA, 44332, C2, 15.02.2002

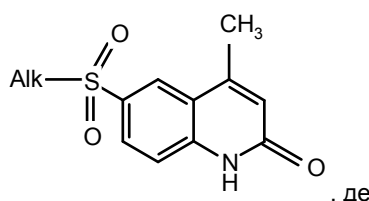
SU, 1779246, A3, 30.11.1992

US, 4735948, A, 05.04.1988

US, 4350817, A, 21.09.1982

EP, 0542609, A1, 19.05.1993

US, 6147090, A, 14.11.2000

(57) Спосіб одержання 6-алкілсульфоніл-4-метил-
1,2-дигідро-2-хінолінонів загальної формули

Alk = алкіл або арилалкіл

шляхом відновлення 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлориду двократним надлишком натрію сульфїту у лужному середовищі при нагріванні, а на одержаний проміжний продукт натрію 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфінат діють алкіл- або арилалкілгалогенідами у середовищі вода-диметилформамід при температурі 75-85 °С протягом 1 години.

Корисна модель стосується органічної хімії, а саме-способів одержання хінолін-2-онів, а саме 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів, які можуть бути використані як біологічно активні сполуки, а також як проміжні продукти при одержанні нових гетероциклічних систем, що містять у своїй структурі хіноліновий цикл.

Відомий спосіб одержання хінолін-8-сульфонілпропіонатів [Synthesis and caspase-3 inhibitory activity of 8-sulfonyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]quinolines / DmitriV. Kravchenko, Volodymyr M. Kysil, Sergey E. Tkachenko, Sergey Maliarchouk, Ilya M. Okun, AlexandreV. Ivachtchenko // Il Farmaco. - 2005. - Vol.60. - P.804-809] включає відновлення похідного хінолін-6-сульфохлориду п'ятикратним надлишком натрію сульфїту в присутності натрію гідрокарбонату з утворенням проміжного продукту реакції натрію 6-хінолінсульфінату, а саме-натрію 1,3-діоксо-4-феніл-2-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]хінолін-8-сульфінату. До отриманої натрієвої солі додають оцтову кислоту, і діють акриловою кислотою або метилакрилатом при кімнатній температурі протягом 24 годин з одержанням хінолін-8-сульфонілпропіонатів, а саме 3-[1,3-діоксо-4-феніл-2-(1,3,5-триметил-1H-

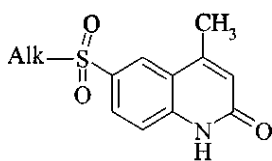
піразол-4-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]хінолін-8-сульфоніл]пропіонової кислоти або її метилового ефіру.

Недоліками способу є обмеженість синтезу тільки похідних 4-карбоксихіноліну, застосування для алкілювання лише акрилової кислоти та метилметакрилату, використання п'ятикратного надлишку натрію сульфїту як відновника, довготривалість синтезу.

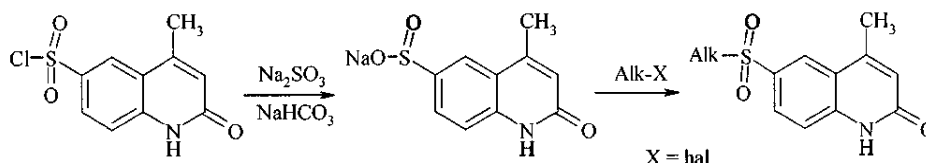
Завданням корисної моделі є створення способу одержання 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів, який завдяки використанню 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлориду як вихідної речовини з подальшим алкілюванням натрію 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфінату як проміжного продукту реакції алкіл- або арилалкілгалогенідами дозволяє одержати широкий ряд цільових сполук за простою методикою, скоротити час реакції, отримати кінцеві продукти з високим ступенем чистоти.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у способі одержання 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів загальної формули

C2
(13)**91088**
(11)**UA**
(19)



де Alk = алкіл або арилалкіл,
відновлення сульфохлориду проводять надлишком натрію сульфїту в лужному середовищі при нагріванні з утворенням натрію сульфінату як проміжного продукту реакції, який відрізняється тим, що відновлюють 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлорид, а на одержаний як промі-



Заявлений спосіб здійснюється наступним чином: до водного розчину натрію сульфїту та натрію гідрокарбонату при перемішуванні при температурі +80-90°C порціями додають 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлорид, після чого перемішують протягом 1,5-2 годин. Потім додають відповідний алкіл- або арилалкілгалогенід у розчині підходящого органічного розчинника, наприклад, диметилформаміду, та перемішують при +75-85°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляють п'ятикратною кількістю води, утворений осад відфільтровують, кристалізують з етанолу. Отримують 6-(н-бутил)сульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінон (6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінон, де Alk=w-C₄H₉). Вихід 21,30%. Т.пл. 215-217°C.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1

2,52г (0,02моль) натрію сульфїту та 1,68г (0,021моль) натрію гідрокарбонату нагрівають в 10мл води до розчинення. При перемішуванні та нагріванні до +80-90°C порціями додають 2,58г (0,01моль) 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлориду. Кожна наступна порція додається після розчинення попередньої. Після додавання всього 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлориду реакційну суміш перемішують протягом 1,5-2 годин при 80-90°C. До отриманого 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-

хінолінсульфінат діють алкіл- або арилалкілгалогенідами у середовищі вода - підходящий органічний розчинник, наприклад, диметилформамід, при температурі +75-85°C протягом 1 години.

Згідно з заявленою корисною моделлю відновлення 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлориду проводять двократним надлишком натрію сульфїту.

Реакцію за заявленим способом здійснюють за наступною схемою:

хінолінсульфінату натрію додають 10,70мл (0,01моль) н-бутилбромїду в 10мл диметилформаміду. Реакційну суміш при перемішуванні нагрівають до +75-85°C протягом 1,5-2 годин. Розбавляють п'ятикратною кількістю холодної води, утворений осад відфільтровують, кристалізують з етанолу. Отримують 6-(н-бутил)сульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінон (6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінон, де Alk=w-C₄H₉). Вихід 21,30%. Т.пл. 215-217°C.

метил-1,2-дигідро-2-хінолінон (6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінон, де Alk=CH₂C₆H₅). Вихід 15,76%. Т.пл. 286-288°C.

Таким чином, заявлено спосіб одержання 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів, перевагами якого у порівнянні з прототипом є можливість отримання широкого ряду 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів, використовуючи різні алкіл- та арилалкілгалогеніди, короткотривалість синтезу, простота способу, що не потребує особливих умов проведення (високі температури, інертна атмосфера, використання мікрохвильових приладів, високо чисті розчинники тощо) та забезпечує відтворюваність результатів і високу чистоту цільових продуктів.

Отримані сполуки можна використати як біологічно активні субстанції, а також як вихідні сполуки для синтезу нових гетероциклічних систем.