

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5

## 4'-КАРБЕТОКСИМЕТИЛТІАЗОЛІЛ-2-АМІДИ 1-R-2-ОКСО-4-ГІДРОКСИХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ. СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

І.В.Українець, Л.О.Петрушова, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко, С.Г.Леонова

Національний фармацевтичний університет

Амідуванням 1-R-2-оксо-3-карбетокси-4-гідроксихінолінів 4-карбетоксиметилтіазоліл-2-аміном здійснено синтез 4'-карбетоксиметилтіазоліл-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонových кислот. Обговорюються спектри ПМР та результати вивчення протитуберкульозної активності синтезованих сполук.

На сьогоднішній день туберкульоз є одним з найбільш серйозних інфекційних захворювань. Низька ефективність лікування, зумовлена появою гостро прогресуючих форм та збільшенням числа хворих на важкі форми туберкульозу, особливо викликані стійкими до багатьох препаратів штамми мікобактерій [12], стала передумовою для пошуку нових протитуберкульозних лікарських препаратів.

Цікавими об'єктами дослідження в цьому плані є ацильні похідні 4-карбетоксиметилтіазоліл-2-аміну, в ряду яких досить успішно проводиться пошук антимікробних засобів, в тому числі й протитуберкульозних [7, 8, 13]. З іншого боку, обнадійливі результати одержані і при вивченні антимікобактеріальних властивостей гетериламідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонových кислот.

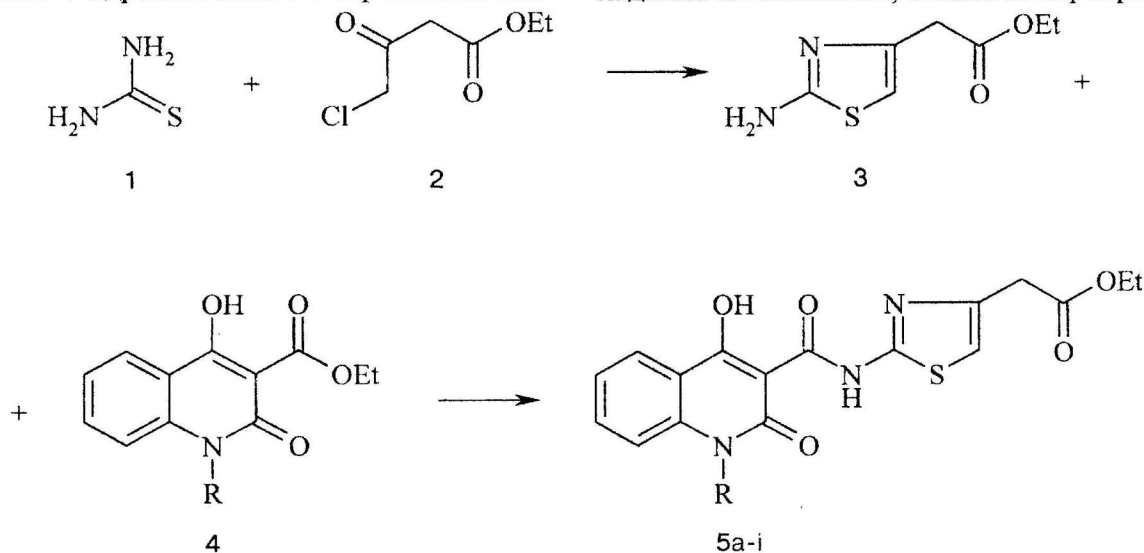
лот, зокрема 4-(адамантил-1)- [2] та 4- і 5-метил- [6] тіазоліл-2-, а також 6-R-бензтіазоліл-2-амідів [3-5].

Продовжуючи дослідження з пошуку потенційних протитуберкульозних засобів в ряду похідних 4-гідроксихінолону-2, ми присвятили дане повідомлення, мета якого полягала у виявленні закономірностей взаємозв'язку "хімічна будова — протитуберкульозна дія", синтезу 4'-карбетоксиметилтіазоліл-2-амідам 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонových кислот.

Взаємодією тіосечовини (1) з етиловим ефіром 4-хлорацетооцтової кислоти (2) одержано вихідний 4-карбетоксиметилтіазоліл-2-амін (3), ацилюванням якого відповідними 1-R-2-оксо-3-карбетокси-4-гідроксихінолінами (4) здійснено синтез цільових гетериламідів (5a-i).

Всі одержані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, добре розчинні в ДМФА і ДМСО, малорозчинні у спирті, практично нерозчинні у воді та ефірі. Їх хімічна будова підтверджена даними елементного аналізу (табл. 1) та спектроскопії ПМР (табл. 2).

Інтерпретація спектрів ПМР амідів (5a-i) ускладнюється не викликає, оскільки перекривання сиг-



Таблиця 1

Характеристики 4'-карбетоксиметилтіазоліл-2-амідів  
1-R-2-оксо-4-гідроксхінолін-3-карбонових кислот (5)

Сполука	Емпірична формула	Тпл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %
			С	Н	N	С	Н	N	
5а	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	263...265	54,45	4,19	11,07	54,69	4,05	11,25	92
5б	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	177...179	55,90	4,64	10,63	55,81	4,42	10,85	88
5в	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	164...166	56,96	4,56	10,59	56,85	4,77	10,47	80
5г	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	150...152	58,22	4,40	10,32	58,10	4,63	10,16	86
5д	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	171...173	57,71	5,25	10,20	57,82	5,09	10,11	90
5е	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	115...117	58,88	5,31	9,83	58,73	5,40	9,78	83
5ж	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	133...135	58,60	5,54	9,64	58,73	5,40	9,78	84
5з	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	117...119	59,42	5,82	9,33	59,58	5,68	9,47	80
5и	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	128...130	59,40	5,87	9,52	59,58	5,68	9,47	82
5і	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	111...113	60,59	5,85	9,26	60,38	5,95	9,18	90

Таблиця 2

Спектри ПМР синтезованих сполук, σ, м.д.

Сполука	Наром. хіноліну						Наром. тіазолу (1H, с)	CH <sub>2</sub> (2H, с)	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		R
	OH (1H, с)	NH (1H, с)	5-H (1H, д)	7-H (1H, т)	8-H (1H, д)	6-H (1H, т)			CH <sub>2</sub> (2H, κ)	CH <sub>3</sub> (3H, τ)	
5а	15,12	13,64	8,02	7,59	7,39	7,21	6,91	3,65	4,13	1,27	12,22 (1H, с, NH)
5б	15,31	13,57	8,20	7,77	7,57	7,35	6,96	3,67	4,15	1,30	3,74 (3H, с, Me)
5в	15,29	13,63	8,22	7,77	7,58	7,35	6,96	3,67	4,15	1,29	4,40 (2H, κ, NCH <sub>2</sub> ); 1,36 (3H, τ, Me)
5г	15,37	13,54	8,21	7,74	7,49	7,34	6,96	3,66	4,14	1,29	5,96 (1H, м, CH=); 5,18 (2H, м, =CH <sub>2</sub> ); 4,99 (2H, д, NCH <sub>2</sub> )
5д	15,26	13,57	8,18	7,71	7,49	7,30	6,94	3,67	4,16	1,30	4,26 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,76 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,07 (3H, τ, Me)
5е	15,30	13,61	8,20	7,74	7,50	7,32	6,95	3,66	4,15	1,29	4,31 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,71 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,50 (2H, м, CH <sub>2</sub> Me); 1,03 (3H, τ, Me)
5ж	15,34	13,60	8,20	7,72	7,51	7,31	6,95	3,67	4,16	1,30	4,20 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ); 2,22 (1H, м, CH); 1,00 (6H, д, Me x 2)
5з	15,29	13,60	8,20	7,74	7,50	7,32	6,95	3,66	4,16	1,30	4,29 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,72 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,44 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,96 (3H, τ, Me)
5и	15,31	13,59	8,21	7,75	7,46	7,33	6,94	3,67	4,16	1,30	4,32 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,81 (1H, м, CH); 1,60 (2H, κ, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,06 (6H, д, Me x 2)
5і	15,32	13,61	8,22	7,75	7,50	7,32	6,94	3,67	4,15	1,30	4,30 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,71 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,47 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,38 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,93 (3H, τ, Me)

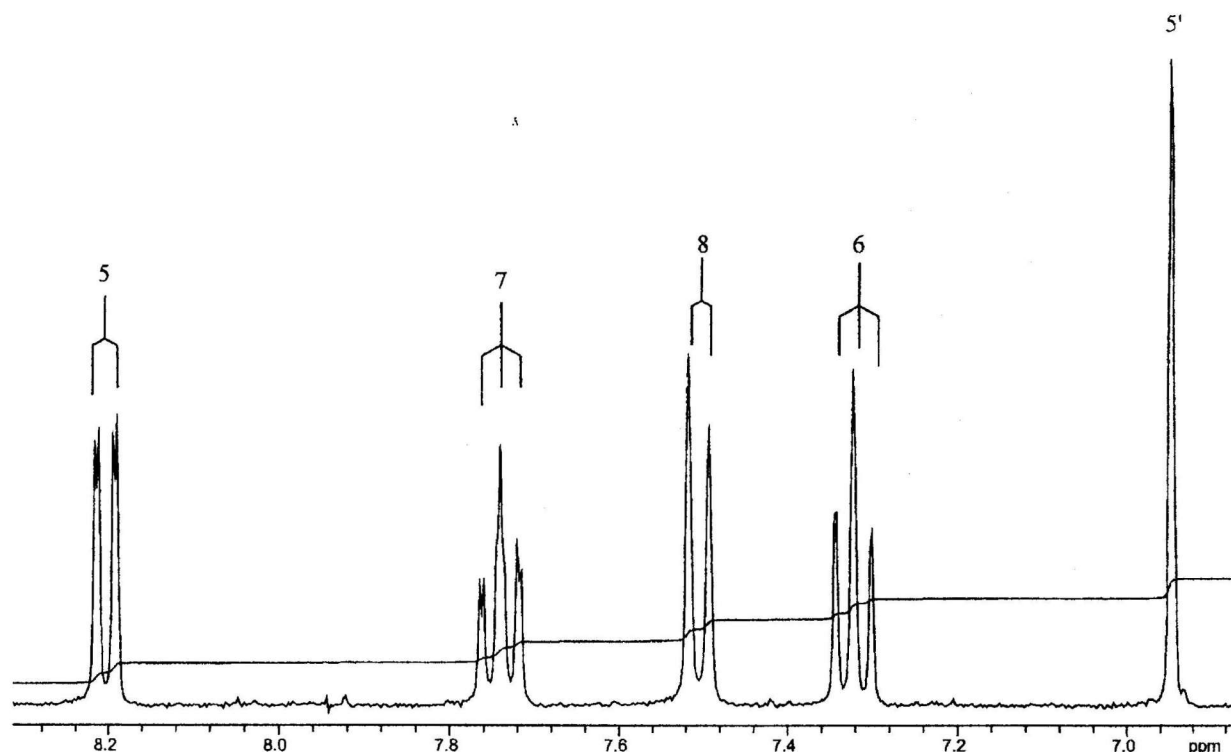


Рис. 1. Спектр ПМР (сигнали ароматичних протонів) аміду 5e.

налів в них, як правило, не спостерігається. Так, наприклад, протони хінолінового кільця дають типовий для ABCD-систем [1] спектр і проявляються в “ароматичній” ділянці у такому вигляді: Н-5 — дублет при 8,20; Н-7 — триплет при 7,75; Н-8 — дублет при 7,50 і Н-6 — триплет при 7,30 м.д., тоді як синглетний сигнал єдиного ароматичного протону тіазолу (Н-5') зміщений у більш сильне поле — 6,95 м.д. (рис. 1). Досить просто —

Таблиця 3

Антимікробна активність 4'-карбетоксиметилтіазоліл-2-амідів 1-*R*-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот (5)

Сполука	Mycobacterium tuberculosis H37Rv ATCC 27294	
	Інгібування росту в концентрації 6,25 мкг/мл, %	МІК*, мкг/мл
5а	98	6,25
5б	80	—
5в	0	—
5г	10	—
5д	1	—
5е	99	3,13
5ж	99	3,13
5з	100	1,56
5и	100	1,56
5і	100	0,78

\* За прийнятими ТААСФ критеріями МІК визначається тільки для речовин, які виявили в концентрації 6,25 мкг/мл гальмування росту *Mycobacterium tuberculosis* не менше ніж на 90%.

за відповідною інтенсивністю та мультиплетністю — робляться віднесення і при аналізі “аліфатичної” частини спектра, в якій знаходяться сигнали протонів залишку етилацетату тіазольного фрагмента та *N*-алкільних замісників хіноліну. При цьому ізольована метиленова група оцтової кислоти дає синглетний сигнал інтенсивністю 2Н при 3,66 м.д., а складноєфірна етоксигрупа — характеристичні кватет (2Н,  $\text{OCH}_2$ ) та триплет (3Н, Me) відповідно при 4,15 і 1,30 м.д. За умови, що спектри зареєстровані на приладах з робочою частотою 300 МГц і вище, в більшості випадків вдається інтерпретувати також і окремі сигнали протонів усіх метиленових та метильних груп *N*-алкільних вуглеводневих ланцюжків (рис. 2, табл. 2).

Вивчення протитуберкульозних властивостей синтезованих речовин проведене Національним інститутом алергічних та інфекційних захворювань Міністерства охорони здоров'я США (контракт №01-AI-45246) в рамках програми ТААСФ з використанням радіометричної системи ВАС-ТЕС 460 та живильного середовища ВАСТЕС 12В [9-11, 14] по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Одержані експериментальні дані (табл. 3) свідчать про те, що за своїми антимікобактеріальними властивостями амід (5а-і) мало чим відрізняються від описаних нами раніше 4'-метилтіазоліл-2-амідів 1-*R*-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот [6]. Тобто виражену дію виявляє 1Н-похідне (5а), але вже починаючи з *N*-метилзаміщеного продукту (5б), активність суттєво спадає, повністю зникає у *N*-етильного та пропільного похідних (5в,д), а починаючи з бутильного (5е), знову зростає, досягаючи максимуму у

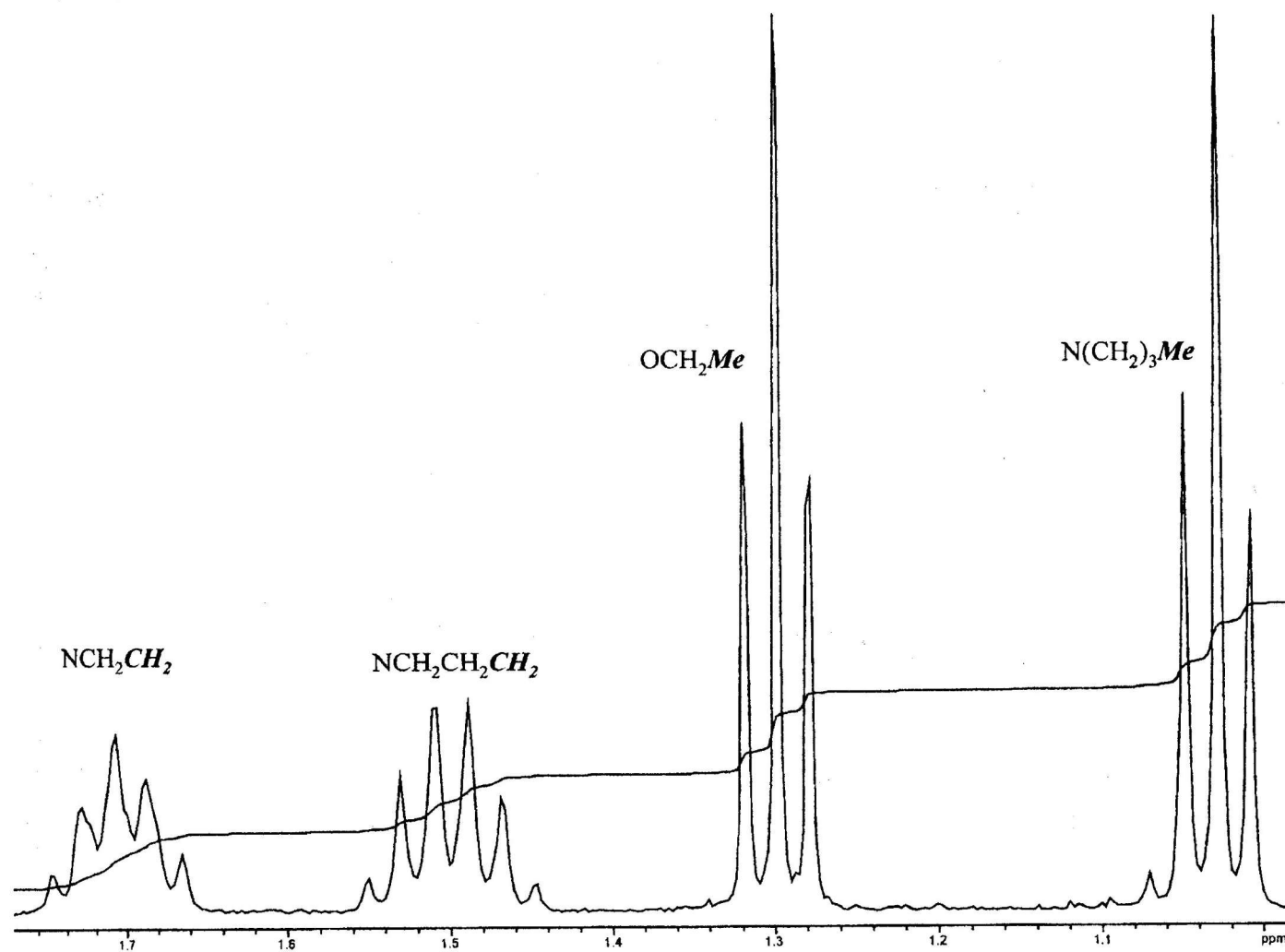
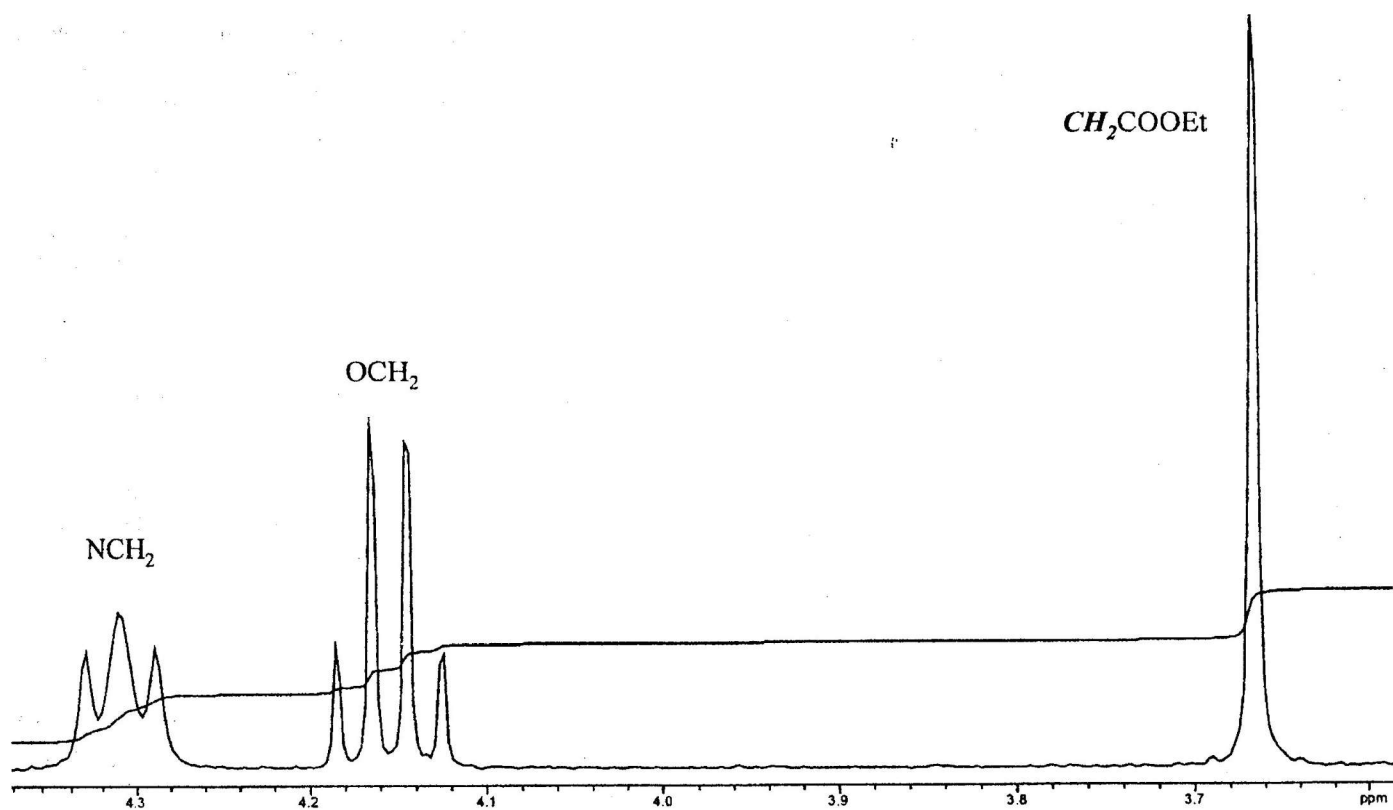


Рис. 2. Спектр ПМР (сигнали аліфатичних протонів) аміду 5e.

випадку 4'-карбетоксиметилтіазоліл-2-аміду 1-гексил-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (5i).

#### Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин зареєстровані на спектрометрі Bruker WM-360, робоча частота складає 360,139 МГц, розчинник ДМСО-D<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — ТМС.

**4-Карбетоксиметилтіазоліл-2-амін (3).** До розчину 16,46 г (0,1 Моль) етилового ефіру 4-хлорацетатої кислоти в 100 мл етанолу додають 8,37 г (0,11 Моль) тіосечовини і кип'ячать протягом 2 год. Розчинник відганяють під пониженим тиском. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють 200 мл води, після чого рН середовища доводять Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до 8. Осад аміну 3 відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід складає 13,57 г (73%). Т.пл. — 92-94°C (етанол).

**Загальна методика одержання 4'-карбетоксиметилтіазоліл-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-**

**3-карбонових кислот (5).** Ретельно змішують 0,01 Моль відповідного 1-R-2-оксо-3-карбетокси-4-гідроксихіноліну та 1,86 г (0,01 Моль) 4-карбетоксиметилтіазоліл-2-аміну, після чого суміш витримують на металічній бані при 160...180°C протягом 2-3 хв. Реакційну суміш охолоджують, додають 50 мл етанолу, ретельно перемішують, осад аміду 5 відфільтровують, промивають спиртом, сушать. Кристалізують з ДМФА.

#### ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез 4'-карбетоксиметилтіазоліл-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот, будова яких підтверджена елементарним аналізом та спектрами ПМР.

2. За даними мікробіологічних досліджень серед синтезованих сполук виявлені речовини з високою антимікробною дією по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis*.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. — М.: Мир, 1984. — 478 с.
2. Українець І.В., Амер М., Безуглий П.А. и др. // *Химия гетероцикл. соединений*. — 2002. — №5. — С. 654-659.
3. Українець І.В., Амжад Абу Шарех, Безуглий П.О. та ін. // *Фармац. журн.* — 2002. — №5. — С. 52-55.
4. Українець І.В., Амжад Абу Шарех, Горохова О.В. и др. // *Фізіологічно активні речовини*. — 2001. — №2 (32). — С. 10-15.
5. Українець І.В., Безуглий П.А., Амжад Абу Шарех и др. // *Фізіологічно активні речовини*. — 2000. — №2 (30). — С. 23-26.
6. Українець І.В., Горлачова І.В., Горохова О.В. та ін. // *Фармац. журн.* — 2000. — №1. — С. 75-80.
7. Ates O., Altintas H., Otuk G. // *Arzneimittelforschung*. — 2000. — Bd. 50, №6. — P. 569-575.
8. Ates O., Gursoy A., Altintas H. et al. // *Arch. Pharm.* — 2003. — Vol. 336, №1. — P. 39-46.
9. Collins K.S., Franzblau S.G. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
10. Heifets L.B. // *Drug susceptibility tests in the management of chemotherapy of tuberculosis / In: Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections / Ed. L.B.Heifets — Boca Raton: CRC Press, 1991. — P. 89-122.*
11. Inderleid C.B., Nash K.A. // *Antimycobacterial agents: in vitro susceptibility testing, spectra of activity, mechanisms of action and resistance, and assays for activity in biological fluids / In: Antibiotics in Laboratory Medicine / 4-th Ed. — Ed. V.Lorian — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.*
12. Kerleguer A., Koeck J.L., Fabre M. et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — Vol. 41, №4. — P. 1783-1784.
13. Kleemann A., Engel J. *Pharmazeutische Wirkstoffe. Synthesen, Patente, Anwendungen*. — Stuttgart — New York: Georg Thime Verlag, 1982. — P. 171-172.
14. Siddiqui S.H. *Radiometric (BACTEC) tests for slowly growing mycobacteria / In: Clinical Microbiology Procedures Handbook / Ed. H.D.Isenberg, D.C.Washington: American Society for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.*

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5

4'-КАРБЭТОКСИМЕТИЛТІАЗОЛІЛ-2-АМІДИ 1-R-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

І.В.Українець, Л.А.Петрушова, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко, С.Г.Леонова

Амидированием 1-R-2-оксо-3-карбетокси-4-гідроксихінолінов 4-карбетоксиметилтіазоліл-2-аміном осуществлен синтез 4'-карбетоксиметилтіазоліл-2-амідов 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот. Изучены спектры ПМР и результаты изучения противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

UDC 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5

4'-CARBOETHOXYMETHYLTHIAZOLYL-2-AMIDES OF 1-R-2-OXO-4-HYDROXYQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS. SYNTHESIS, PHYSICAL, CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES

I.V.Ukrainets, L.A.Petrushova, O.V.Gorokhova, L.V.Sidorenko, S.G.Leonova

The synthesis of 1-R-2-oxo-4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids 4'-carboethoxymethylthiazolyl-2-amides has been carried out by amidation of 1-R-2-oxo-3-carboethoxy-4-hydroxyquinolines with ethyl 2-aminothiazole-4-acetate. PMR spectra and the results of the antituberculosis activity studies of the compounds synthesized are being discussed.