

СИНТЕЗ І ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ВЛАСТИВОСТІ ПІРИДИЛАМІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

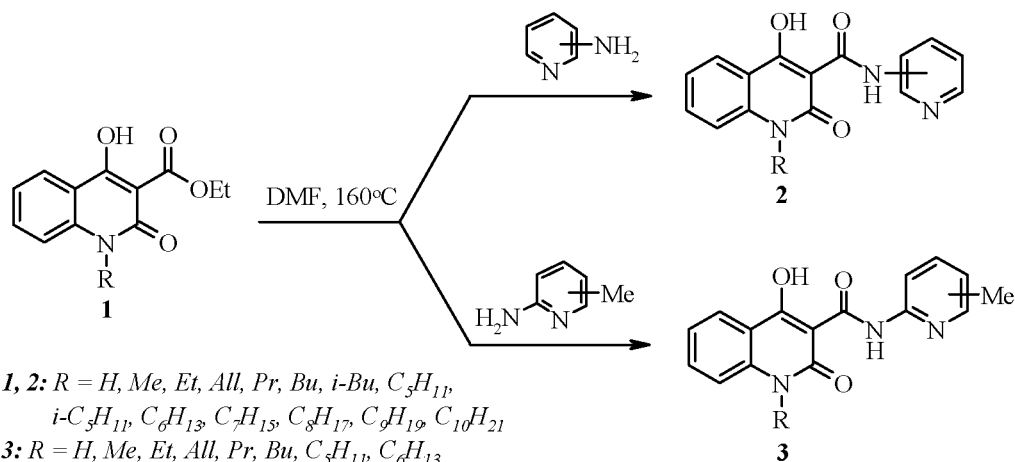
Сидоренко Л. В., Українець І. В., Горохова О. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Сьогодні туберкульоз залишається найпоширенішим інфекційним захворюванням у світі, який досяг в багатьох країнах, у тому числі й в Україні, масштабів епідемії. Особливо ускладнює боротьбу з цією хворобою здатність мікобактерій туберкульозу до активних мутацій, що призводить до появи полірезистентних форм, стійких до відомих хіміотерапевтичних засобів. Виходячи з цього, пошук нових препаратів протитуберкульозної дії є одним із найбільш актуальних питань сучасної фармації. У рішенні такого роду завдань особливо слід відзначити важливість ароматичного піридинового кільця. Найбільш яскравий приклад – ізоніазид. Відомий уже більше 60 років цей препарат не втратив свого значення в боротьбі з туберкульозом і в наш час. Його численні модифікації дозволили поліпшити фармакокінетичні та фармацевтичні характеристики. У результаті були створені фтивазид, іпроніазид, салюзид і метазид, а також вітчизняний туберкулостатик флуоренізид. Відомо, що присутність піридинового ядра в молекулі флуорохінолонів істотно підвищує їх активність по відношенню до туберкульозних і нетуберкульозних мікобактерій.

Зважаючи на це, ми залучили до кола досліджень із пошуку нових потенційних протитуберкульозних засобів піридиламиди 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**2**, **3**), оскільки серед гетариламідів зазначених кислот раніше вже були виявлені сполуки з високою антимікобактеріальною активністю.

Синтез цільових сполук здійснено термолізом еквімолярних кількостей відповідних аміну та етил-1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксилату **1**:



Аналіз даних мікробіологічного скринінгу синтезованих амідів по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* дозволив виявити важливі для подальших досліджень структурно-біологічні закономірності: піридиламиди **2** з нижчими 1-N-алкільними замісниками в основному малоактивні, виражена дія з'являється тільки у N-бутильних похідних і поступово зростає з подовженням алкільного радикала. Істотно на антимікобактеріальні властивості досліджуваних сполук впливає також положення атома нітрогену і метильної групи в піридиламідному залишку – більш активними виявились піридил-4-аміди **2** (R = Alk C₈-C₁₀, МІК < 0,1 мкг/мл) та 3'-метилпіридил-2-амід **3** (R = Alk C₅, МІК < 0,2 мкг/мл).