

# СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.х.н., професором С.М.Коваленком

УДК 54.057:547.831.9:547.551.4:616-002.5

## СИНТЕЗ ТА ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА АКТИВНІСТЬ 3'- ТА 4'-ФТОРАНІЛІДІВ 1R-2-ОКСО-4-ГІДРОКСИХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

І.В.Українець, Абдель Насер Х.Н.Дакках, П.О.Безуглий,  
О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко, Т.В.Алексеева

Національна фармацевтична академія України

З метою виявлення закономірностей зв'язку "структура — протитуберкульозна дія" здійснено синтез 3'- і 4'-фторанілідів 1R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот. Проведений порівняльний аналіз біологічних властивостей монофторзамішених анілідів 1R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот, який дозволив виявити в їх структурі фрагменти, що найбільш активно впливають на виявлення протитуберкульозної активності.

За визнанням провідних учених, туберкульоз, який відомий людству ще з давніх часів і вважався до сьогодні вже переможеною хворобою, продовжує залишатись глобальною проблемою [3-5, 10, 13]. Відмічається [10], що ця хвороба не ліквідована в жодній країні світу, тому послаблення боротьби з нею в багатьох економічно високорозвинутих державах в останні 20-25 років було передчасним.

Виходячи з цього, пошук нових протитуберкульозних препаратів є однією з найбільш актуальних проблем сучасної фармації.

Раніше нами відзначалась висока активність по відношенню до мікобактерій туберкульозу 2'-фторанілідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот [2]. Логічним продовженням цих досліджень є синтез та вивчення протитуберкульозних властивостей ізомерів зазначених сполук, а саме 3'- і 4'-фторанілідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот (II, III). Цільові аніліди II, IIIa-3 (табл. 1) одержані за розробленим нами раніше способом [2], тобто термолізом еквімолярних кількостей етилових ефірів відповідних хінолін-3-карбонових кислот (I) та фторанілінів.

В спектрах ПМР синтезованих сполук (табл. 2) сигнали протонів 4-ОН-, NH-груп, а також алкільних замісників при атомі азоту хінолонового

ядра знаходяться в характеристичних для них областях, мають відповідну інтенсивність і мультиплетність, мало чим відрізняючись від таких в ізомерних 2'-фторанілідах [2]. В той же час, переміщення атома фтору в анілідному залишку з орто- в мета- (II) чи пара- (III) положення, як і слід було чекати, приводить до суттєвих змін спектра в "ароматичній" ділянці. У випадку мета-замішених ізомерів II точно ідентифікуються H-5,7,6 хінолону і H-5'-аніліду, тоді як протони H-8 і H-2' дають один дублет, а протони H-4' і H-6'-мультиплет загальною інтенсивністю 2H кожний (рис. 1). Для пара-замішених анілідів III характер сигналів ароматичних протонів дещо ускладнюється. В даному випадку точно визначаються тільки два протони: H-5 і H-8. Сигнал протона H-7 хінолону перекривається мультиплетом, зумовленим протонами H-3' і H-5' (зміщені в слабе поле

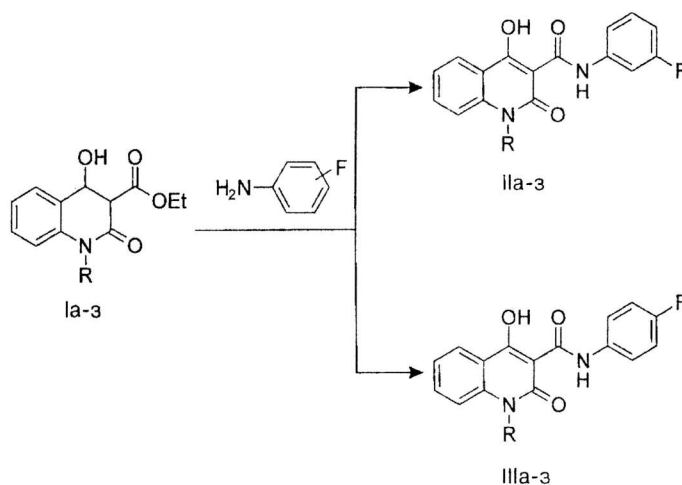


Схема  
I-II: а R = H; б R = CH<sub>3</sub>; в R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; г R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;  
д R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; е R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; ж R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; з R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>

Характеристики 3'- і 4'-фторанілідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот (II, III)

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С	Вирахувано, %			Знайдено, %			Вихід, %
			С	Н	N	С	Н	N	
IIa	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	218-220	64,43	3,72	9,39	64,37	3,64	9,48	95
IIб	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	173-175	65,38	4,19	8,97	65,52	4,28	8,81	91
IIв	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	164-166	66,25	4,63	8,58	66,37	4,44	8,66	87
IIг	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	146-148	67,45	4,47	8,28	67,40	4,38	8,20	90
IIд	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	152-154	67,05	5,03	8,23	67,16	5,00	8,31	85
IIе	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	126-128	67,79	5,40	7,90	67,61	5,57	7,80	86
IIж	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	119-121	68,46	5,75	7,60	68,41	5,68	7,57	82
IIз	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	116-118	69,09	6,06	7,32	69,15	6,12	7,46	73
IIIa	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	230-232	64,43	3,72	9,39	64,51	3,70	9,27	96
IIIб	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	165-167	65,38	4,19	8,97	65,49	4,27	8,90	86
IIIв	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	161-163	66,25	4,63	8,58	66,32	4,51	8,46	83
IIIг	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	193-195	67,45	4,47	8,28	67,37	4,40	8,37	91
IIIд	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	179-181	67,05	5,03	8,23	67,16	5,12	8,11	83
IIIе	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	176-178	67,79	5,40	7,90	67,92	5,33	7,87	84
IIIж	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	125-127	68,46	5,75	7,60	68,38	5,86	7,53	90
IIIз	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	109-111	69,09	6,06	7,32	69,00	6,19	7,20	89

за рахунок парамагнітного зсуву, викликаного сусідством електронегативного атома фтору [1]), а протона Н-6 — сигналами Н-2' і Н-6' анілідного фрагменту (рис. 2).

Вивчення протитуберкульозних властивостей синтезованих сполук проведено радіометричним методом [6-9, 12] Національним інститутом алергічних та інфекційних захворювань Міністерства охорони здоров'я США (контракт №01-АІ-45246) в рамках програми ТААСФ. Порівняльна оцінка

одержаних при цьому результатів з експериментальними даними попередніх досліджень [2] показує, що переміщення атома фтору з орто- в мета-положення приводить до суттєвого підвищення протитуберкульозної активності. Наприклад, 3'-фторанілід 1-бутил-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (IIe) в концентрації 12,5 мкг/мл гальмує ріст *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 на 99% при мінімальній інгібуючій концентрації 1,56 мкг/мл, що вдвічі

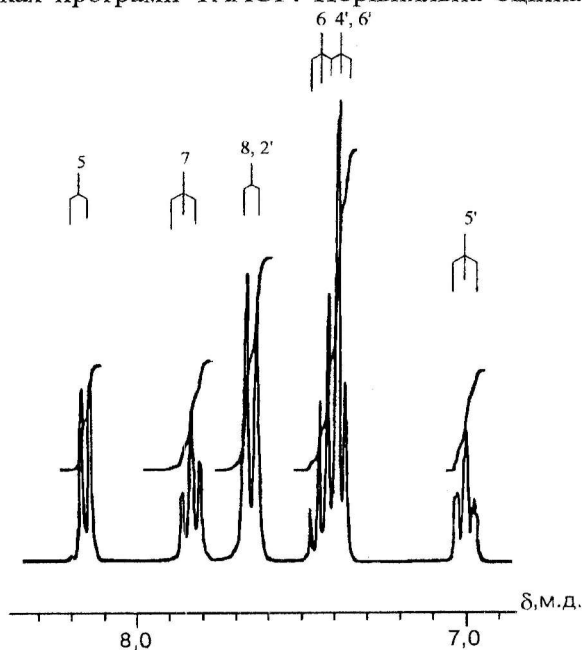


Рис. 1. Спектр ПМР (сигнали ароматичних протонів) 3'-фтораніліду IIз

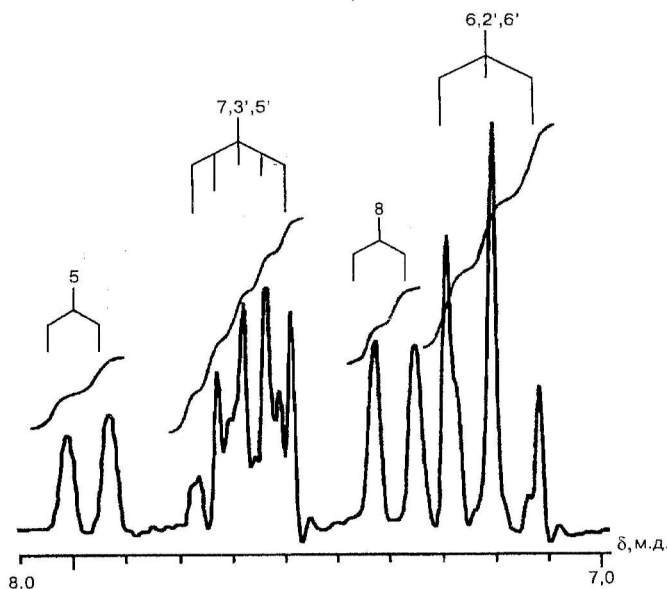


Рис. 2. Спектр ПМР (сигнали ароматичних протонів) 4'-фтораніліду IIIз

Таблиця 2

Спектри ПМР синтезованих сполук,  $\delta$ , м.д.

Сполука	ОН (1H, с)	NH (1H, с)	Наром.		R
			5-H (1H, т)	6,7,8-H+Наром. аніліду (7H, м)	
IIa	16,20	12,82	8,00	7,73-6,90	12,13 (1H, с, NH)
IIб	16,18	12,74	8,04	7,76-6,94	3,71 (3H, с, Me)
IIв	16,28	12,77	8,09	7,77-6,98	4,39 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,26 (3H, т, Me)
IIг	16,26	12,66	8,11	7,90-6,92	5,97 (1H, м, CH=); 5,19 (2H, м, =CH <sub>2</sub> ); 4,97 (2H, д, NCH <sub>2</sub> )
IIд	16,33	12,60	8,07	7,84-6,96	4,28 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,71 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,00 (3H, т, Me)
IIe	16,09	12,68	8,12	7,91-6,99	4,30 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,70 (4H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,50 (2H, м, CH <sub>2</sub> Me); 1,01 (3H, т, Me)
IIж	16,21	12,71	8,05	7,88-6,95	4,27 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,72 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,45 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,98 (3H, т, Me)
IIз	16,28	12,74	8,16	7,87-6,97	4,30 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,69 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,43 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,31 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,89 (3H, т, Me)
IIIa	16,31	12,57	7,96	7,78-7,10	11,98 (1H, с, NH)
IIIб	16,32	12,66	8,08	7,80-7,05	3,72 (3H, с, Me)
IIIв	16,27	12,68	8,10	7,79-7,07	4,47 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,29 (3H, т, Me)
IIIг	16,45	12,49	8,14	7,91-7,07	5,94 (1H, м, CH=); 5,17 (2H, м, =CH <sub>2</sub> ); 4,97 (2H, д, NCH <sub>2</sub> )
IIIд	16,40	12,53	8,11	7,90-7,10	4,30 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,72 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 0,99 (3H, т, Me)
IIIe	16,37	12,57	8,07	7,87-7,06	4,27 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,73 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,51 (2H, м, CH <sub>2</sub> Me); 1,00 (3H, т, Me)
IIIж	16,30	12,60	8,09	7,89-7,07	4,25 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,74 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,48 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,96 (3H, т, Me)
IIIз	16,33	12,55	8,10	7,80-7,03	4,33 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,70 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,46 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,34 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me); 0,90 (3H, т, Me)

Таблиця 3

Антимікробна активність 3'- і 4'-фторанілідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот (II, III)

Сполука	Mycobacterium tuberculosis H37Rv ATCC 27294		Комплекс Mycobacterium avium*	
	інгібування росту в концентрації 12,5 мкг/мл, %	МІК*, мкг/мл	інгібування росту в концентрації 12,5 мкг/мл, %	МІК, мкг/мл
IIa	0	-	-	-
IIб	98	3,13	103	<12,5
IIв	82	-	-	-
IIг	77	-	-	-
IIд	95	12,5	12	>12,5
IIe	99	1,56	90	>12,5
IIж	97	3,13	93	>12,5
IIз	81	-	-	-
IIIa	0	-	-	-
IIIб	10	-	-	-
IIIв	91	12,5	18	>12,5
IIIг	3	-	-	-
IIIд	0	-	-	-
IIIe	0	-	-	-
IIIж	86	-	-	-
IIIз	54	-	-	-

\*За прийнятими ТААСФ критеріями зазначені показники визначаються тільки для речовин, які показали в концентрації 12,5 мкг/мл гальмування росту M.tuberculosis не менше ніж на 90%.

нижче, ніж у найбільш активних 2'-фторзаміщених похідних. Аналогічна залежність спостерігається і при вивченні антимікобактеріальної активності фторзаміщених анілідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот по відношенню до комплексу *Mycobacterium avium*. Деякі з 3'-фторанілідів (наприклад, Пб) не тільки гальмують ріст тест-штаму, але й виявляють при цьому бактерицидний ефект (табл. 3). В той же час, мікобактерії туберкульозу виявились практично нечутливими до більшості пара-фторанілідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот.

#### Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин записані на приладі Bruker AC-300 в розчині ДМСО- $D_6$ , робоча частота — 300,13 МГц, внутрішній стандарт — ТМС.

**3'- і 4'-Фтораніліди 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот (II, IIIа-з). Загальна методика одержання.** Суміш 0,01 Моль етилового ефіру відповідної 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (I) та 0,01 Моль 3- чи 4-фтораніліну витримують на металічній бані при 180–200°C протягом 5 хв., після чого додають 50 мл етанолу, ретельно перемішують і фільтрують. Одержаний анілід II чи III кристалізують з суміші ДМФА—етанол.

#### ВИСНОВКИ

1. Здійснений синтез 3'- та 4'-фторанілідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот, будова яких підтверджена елементним аналізом та спектроскопією ПМР.

2. Вивчена антимікробна активність одержаних сполук по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* та комплексу *Mycobacterium avium*.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. — М.: Мир, 1984. — 478 с.
2. Українцев И.В., Абдель Насер Х.Н. Дакках, Таран С.Г. и др. // *Фізіологічно активні речовини*. — 2000. — №1 (29). — С. 18-21.
3. Феценко Ю.І., Мельник В.М. Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. — К.: Логос, 1998. — 284 с.
4. Bass J.B. // *The Medical Clinics at North America*. — 1993. — Vol. 77, №6. — P. 5-6.
5. Bates B. *Bargaining for Life: A Social History of Tuberculosis 1876-1938*. — Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1992. — 197 p.
6. Collins K.S., Franzblau S.G. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
7. Heifets L.B. // *Drug susceptibility tests in the management of chemotherapy of tuberculosis / In: Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections / Ed. Heifets L.B.* — Boca Raton: CRC Press, 1991. — P. 89-122.
8. 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. Lorian V. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.
9. Inderleid C.B., Salfinger M. // *Antimycobacterial agents and susceptibility tests: mycobacteria / In: Manual of Clinical Microbiology / Ed. Murray P.R., Baron E.J., Tenover F.C., Tenover R.H.* — Washington D.C.: ASM Press, 1995. — P. 1385-1404.
10. Nardell E.A. // *The Medical Clinics at North America*. — 1993. — Vol. 77, №6. — P. 1315-1334.
11. Savin L., Ionescu C. // *Pneumoftiziologia*. — 1990. — Vol. 39, №2. — P. 127-133.
12. Siddiqui S.H. // *Radiometric (BACTEC) tests for slowly growing mycobacteria / In: Clinical Microbiology Procedures Handbook / Ed. Isenberg H.D.* — Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.
13. Snider D.E., Roper W.L. // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326, №2. — P. 703-705.

УДК 54.057:547.831.9:547.551.4:616-002.5

СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 3'- И 4'-ФТОРАНИЛИДОВ 1R-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

И.В.Украинец, Абдель Насер Х.Н. Дакках, П.А.Безуглий, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко, Т.В.Алексеева

С целью выявления закономерностей связи «структура — противотуберкулезное действие» осуществлен синтез 3'- и 4'-фторанілідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот. Проведен сравнительный анализ биологических свойств монофторзамещенных анилидов 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот, позволивший выявить в их структуре фрагменты, наиболее активно влияющие на проявление противотуберкулезной активности.

UDC 54.057:547.831.9:547.551.4:616-002.5

SYNTHESIS AND ANTI-TUBERCULOUS ACTIVITY OF 1R-2-OXO-4-HYDROXYQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS' 3'- AND 4'-FLUOROANILIDES

I.V.Ukrainets, Abdel Naser Kh.N.Dakkakh, P.A.Bezugly, O.V.Gorokhova, L.V.Sidorenko, T.V.Alexeyeva

Aimed at revealing the regularities of the connection «structure-anti-tuberculous activity», synthesis of the 3'- and 4'-fluoroanilides of 1R-2-oxo-4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids has been carried out. The comparative analysis of biological properties of monofluorosubstituted anilides of 1R-2-oxo-4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids has been performed. It allowed to reveal the fragments in their structure most actively influencing the degree of anti-tuberculous activity.