

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

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ “БУДОВА — ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА ДІЯ” В РЯДУ 4-АРИЛЗАМІЩЕНИХ ТІАЗОЛІЛ-2-АМІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН- 3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

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

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

Ключові слова: аміди; 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти;
4-арил-тіазоліл-2-аміни; протитуберкульозна активність

Реакцією 1-R-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-оксо-1,2-дигідрохінолінів з 4-арилзаміщеними тіазоліл-2-амінами здійснено синтез відповідних тіазоліл-2-амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Обговорюються результати вивчення протитуберкульозної активності синтезованих сполук.

SYNTHESIS AND THE STUDY OF REGULARITIES OF “STRUCTURE — ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY” RELATIONSHIP OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS 4-ARYLSUBSTITUTED THIAZOL-2-YL-AMIDES

I.V.Ukrainets, L.A.Petrushova, L.V.Sidorenko, O.V.Gorokhova

The synthesis of the corresponding 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids thiazol-2-yl-amides has been performed by the reaction of 1-R-4-hydroxy-3-ethoxycarbonyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolines with 4-aryl substituted thiazolyl-2-amines. The results of the study of antituberculosis activity of the compounds synthesized have been discussed.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ВЗАИМОСВЯЗИ “СТРОЕНИЕ — ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ ДЕЙСТВИЕ” В РЯДУ 4-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ТИАЗОЛИЛ-2-АМИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

И.В.Украинец, Л.А.Петрушова, Л.В.Сидоренко, О.В.Горохова

Реакцией 1-R-4-гидрокси-3-этоксикарбонил-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов с 4-арил-замещенными тиазолил-2-аминами осуществлен синтез соответствующих тиазолил-2-амидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Обсуждаются результаты изучения протитуберкулезной активности синтезированных соединений.

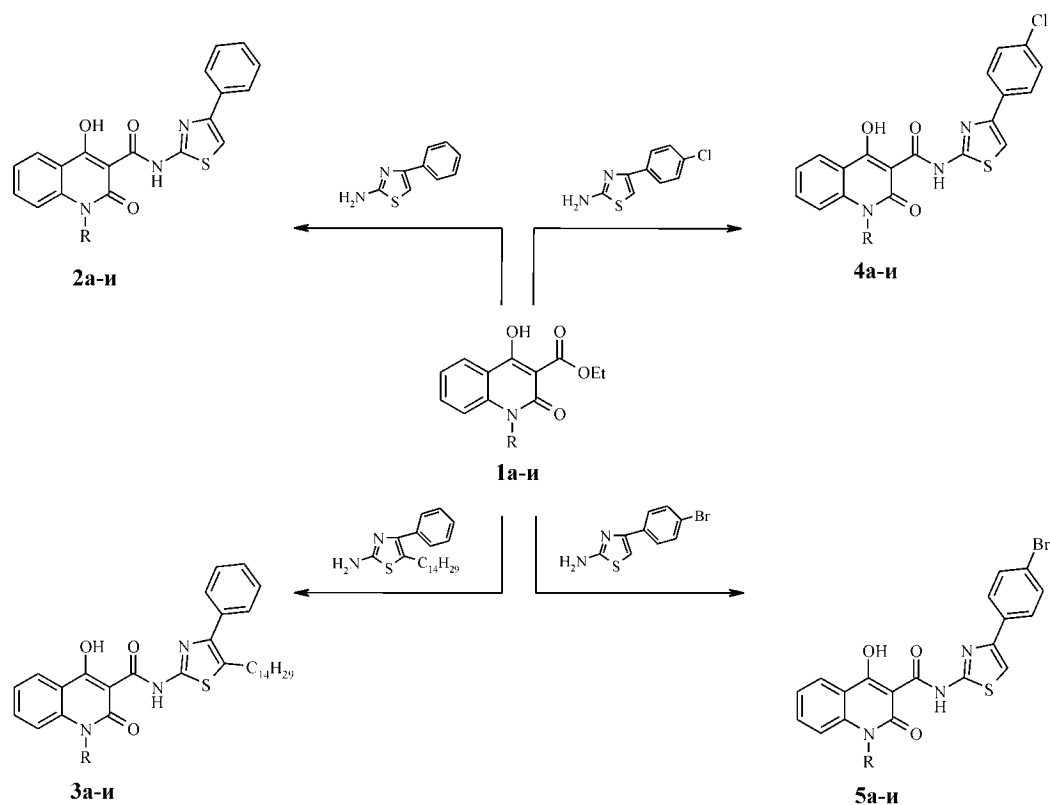
Похідні 4-арилзаміщених тіазоліл-2-амінів знайшли широке застосування в практичній медицині для лікування різноманітних захворювань людини. На їх основі створені ефективні антиалергічні [1, 2], протизапальні [3, 4] та онколітичні [5, 6] засоби. Зазначені сполуки активні по відношенню до вірусу простого герпесу [7, 8], а також затримують розвиток раку молочної залози [9]. Входять вони і до складу препаратів для боротьби з ожирінням [10], лікування аутоімунних хвороб, зокрема остеопорозів [11] та захворювань шлунково-кишкового тракту, асоційованих з *Helicobacter pylori* [12].

Останнім часом в результаті реалізації міжнародної програми ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility), в рамках якої виконана і запропонована робота, почали з'являтися публікації стосовно високої протиту-

беркульозної активності похідних 4-арил-тіазоліл-2-амінів [13]. Враховуючи цю обставину, ми вважаємо за доцільне здійснити синтез та вивчити здатність стримувати розвиток *Mycobacterium tuberculosis* 4-арилзаміщених тіазоліл-2-амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, тим більше, що раніше нами серед схожих за будовою 4-алкіл-тіазоліл-2-амідів вже були виявлені високоактивні сполуки [14-16].

Синтез об'єктів дослідження здійснений за розробленим нами раніше методом [14], тобто взаємодією етилових ефірів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (1) з відповідними 4-арил-тіазоліл-2-амінами в умовах термолізу (схема).

Одержані аміди 2-5 являють собою безбарвні або світло-жовті кристалічні речовини, помірно розчинні в ДМФА та ДМСО (особливо перші представники гомологічних рядів), малорозчинні



1-5: а R = H; б R = CH₃; в R = C₂H₅; г R = CH₂CH=CH₂;
 д R = C₃H₇; е R = C₄H₉; ж R = C₅H₁₁; з R = C₆H₁₃;
 и R = C₇H₁₅

Схема

Таблиця 1

Характеристики 4-арилзаміщених тiazоліл-2-амідів
 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2-5)

Сполука	Емпірична формула	Т. пл., °C	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %
			С	Н	N	С	Н	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2а	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	343-345	62,94	3,73	11,45	62,80	3,61	11,56	94
2б	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	241-243	63,76	4,12	11,06	63,65	4,01	11,13	91
2в	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	277-279	64,35	4,27	10,64	64,44	4,38	10,73	92
2г	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	226-228	65,58	4,37	10,55	65,49	4,25	10,41	87
2д	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	213-215	65,26	4,77	10,28	65,17	4,72	10,36	90
2е	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	207-209	65,97	5,14	10,10	65,85	5,05	10,02	92
2ж	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	195-197	66,36	5,30	9,78	66,49	5,35	9,69	88
2з	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	184-186	67,18	5,69	9,44	67,09	5,63	9,39	90
2и	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	163-165	67,57	5,81	9,18	67,66	5,90	9,10	86
3а	C ₃₃ H ₄₁ N ₃ O ₃ S	195-197	70,90	7,47	7,62	70,81	7,38	7,51	93
3б	C ₃₄ H ₄₃ N ₃ O ₃ S	117-119	71,28	7,50	7,43	71,17	7,55	7,32	95
3в	C ₃₅ H ₄₅ N ₃ O ₃ S	96-98	71,40	7,61	7,07	71,52	7,72	7,15	89
3г	C ₃₆ H ₄₅ N ₃ O ₃ S	103-105	72,17	7,69	7,13	72,09	7,56	7,01	91
3д	C ₃₆ H ₄₇ N ₃ O ₃ S	108-110	71,95	7,97	6,85	71,84	7,87	6,98	90
3е	C ₃₇ H ₄₉ N ₃ O ₃ S	102-104	72,02	8,07	6,94	72,16	8,02	6,82	87
3ж	C ₃₈ H ₅₁ N ₃ O ₃ S	105-107	72,53	8,22	6,58	72,46	8,16	6,67	88

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3з	C ₃₉ H ₅₃ N ₃ O ₃ S	110-112	72,67	8,25	6,44	72,75	8,30	6,53	85
3и	C ₄₀ H ₅₅ N ₃ O ₃ S	100-102	73,14	8,56	6,28	73,02	8,43	6,39	87
4а	C ₁₉ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S	384-386	57,27	3,00	10,64	57,36	3,04	10,56	93
4б	C ₂₀ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S	275-277	58,39	3,51	10,27	58,32	3,43	10,20	91
4в	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S	232-234	59,15	3,86	9,97	59,22	3,79	9,87	85
4г	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S	228-230	60,21	3,56	9,51	60,34	3,68	9,60	89
4д	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S	209-211	60,18	4,22	9,46	60,07	4,12	9,55	92
4е	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ S	180-182	60,93	4,57	9,34	60,86	4,44	9,26	87
4ж	C ₂₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₃ S	194-196	61,71	4,65	8,85	61,60	4,74	8,98	90
4з	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ S	177-179	62,22	5,13	8,79	62,30	5,02	8,72	86
4и	C ₂₆ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ S	150-152	62,83	5,20	8,58	62,96	5,28	8,47	88
5а	C ₁₉ H ₁₂ BrN ₃ O ₃ S	367-369	51,72	2,61	9,60	51,60	2,73	9,50	94
5б	C ₂₀ H ₁₄ BrN ₃ O ₃ S	280-282	52,75	3,17	9,15	52,64	3,09	9,21	92
5в	C ₂₁ H ₁₆ BrN ₃ O ₃ S	244-246	53,55	3,30	8,98	53,63	3,43	8,93	87
5г	C ₂₂ H ₁₆ BrN ₃ O ₃ S	240-242	54,83	3,45	8,67	54,78	3,34	8,71	89
5д	C ₂₂ H ₁₈ BrN ₃ O ₃ S	205-207	54,47	3,87	8,79	54,55	3,75	8,68	93
5е	C ₂₃ H ₂₀ BrN ₃ O ₃ S	176-178	55,30	4,10	8,35	55,43	4,04	8,43	90
5ж	C ₂₄ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ S	224-226	56,34	4,45	8,11	56,26	4,33	8,20	85
5з	C ₂₅ H ₂₄ BrN ₃ O ₃ S	196-198	57,13	4,73	7,86	57,04	4,60	7,98	87
5и	C ₂₆ H ₂₆ BrN ₃ O ₃ S	145-147	57,66	4,73	7,66	57,78	4,85	7,77	83

Таблиця 2

Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук

Сполука	δ, м.д.
1	2
2а	14,85 (1H, с, OH); 13,82 (1H, с, NH); 13,21 (1H, с, NH); 8,12-7,24 (10H, м, H _{аром.})
2б	15,05 (1H, с, OH); 13,78 (1H, с, NH); 8,19-7,26 (10H, м, H _{аром.}); 3,76 (3H, с, Me)
2в	15,00 (1H, с, OH); 13,84 (1H, с, NH); 8,17-7,25 (10H, м, H _{аром.}); 4,34 (2H, к, NCH ₂); 1,37 (3H, т, Me)
2г	15,40 (1H, с, OH); 13,91 (1H, с, NH); 8,20-7,27 (10H, м, H _{аром.}); 5,99 (1H, м, CH=); 5,26 (2H, м, =CH ₂); 4,98 (2H, д, NCH ₂)
2д	15,08 (1H, с, OH); 13,97 (1H, с, NH); 8,18-7,23 (10H, м, H _{аром.}); 4,28 (2H, т, NCH ₂); 1,70 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,04 (3H, т, Me)
2е	15,02 (1H, с, OH); 13,80 (1H, с, NH); 8,15-7,26 (10H, м, H _{аром.}); 4,30 (2H, т, NCH ₂); 1,55 (4H, м, CH ₂ CH ₂ Me); 0,97 (3H, т, Me)
2ж	14,94 (1H, с, OH); 13,77 (1H, с, NH); 8,12-7,24 (10H, м, H _{аром.}); 4,25 (2H, т, NCH ₂); 1,73 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,35 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,89 (3H, т, Me)
2з	14,98 (1H, с, OH); 13,78 (1H, с, NH); 8,16-7,22 (10H, м, H _{аром.}); 4,23 (2H, т, NCH ₂); 1,68 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,33 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,87 (3H, т, Me)
2и	15,10 (1H, с, OH); 13,85 (1H, с, NH); 8,10-7,21 (10H, м, H _{аром.}); 4,22 (2H, т, NCH ₂); 1,67 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,31 (8H, м, (CH ₂) ₄ Me); 0,88 (3H, т, Me)
3а	15,00 (1H, с, OH); 13,73 (1H, с, NH); 13,18 (1H, с, NH); 8,15-7,30 (9H, м, H _{аром.}); 2,89 (2H, т, CH ₂); 1,62 (2H, кв, CH ₂ CH ₂); 1,22 (22H, с, (CH ₂) ₁₁ Me); 0,81 (3H, т, Me)
3б	15,12 (1H, с, OH); 13,67 (1H, с, NH); 8,13-7,20 (9H, м, H _{аром.}); 3,70 (3H, с, Me); 2,90 (2H, т, CH ₂); 1,64 (2H, кв, CH ₂ CH ₂); 1,24 (22H, с, (CH ₂) ₁₁ Me); 0,83 (3H, т, Me)
3в	15,15 (1H, с, OH); 13,76 (1H, с, NH); 8,14-7,22 (9H, м, H _{аром.}); 4,33 (2H, к, NCH ₂); 2,88 (2H, т, CH ₂); 1,67 (2H, кв, CH ₂ CH ₂); 1,30 (25H, м, (CH ₂) ₁₁ Me + NCH ₂ Me); 0,87 (3H, т, Me)
3г	15,10 (1H, с, OH); 13,81 (1H, с, NH); 8,15-7,23 (9H, м, H _{аром.}); 5,97 (1H, м, CH=); 5,25 (2H, м, =CH ₂); 4,97 (2H, д, NCH ₂); 2,87 (2H, т, CH ₂); 1,65 (2H, кв, CH ₂ CH ₂); 1,28 (22H, с, (CH ₂) ₁₁ Me); 0,89 (3H, т, Me)
3д	15,13 (1H, с, OH); 13,77 (1H, с, NH); 8,12-7,22 (9H, м, H _{аром.}); 4,25 (2H, т, NCH ₂); 1,67 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ + CH ₂ CH ₂); 1,45-0,84 (28H, м, (CH ₂) ₁₁ Me + NCH ₂ CH ₂ Me)
3е	15,08 (1H, с, OH); 13,83 (1H, с, NH); 8,10-7,21 (9H, м, H _{аром.}); 4,27 (2H, т, NCH ₂); 1,63 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ + CH ₂ CH ₂); 1,50-0,87 (30H, м, (CH ₂) ₁₁ Me + NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Me)
3ж	15,11 (1H, с, OH); 13,79 (1H, с, NH); 8,14-7,25 (9H, м, H _{аром.}); 4,24 (2H, т, NCH ₂); 1,66 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ + CH ₂ CH ₂); 1,48-0,90 (32H, м, (CH ₂) ₁₁ Me + NCH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂ Me)

3з	15,05 (1H, c, OH); 13,76 (1H, c, NH); 8,11-7,22 (9H, м, H _{аром.}); 4,26 (2H, т, NCH ₂) 1,68 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ + CH ₂ CH ₂); 1,51-0,88 (34H, м, (CH ₂) ₁₁ Me + NCH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ Me)
3и	15,08 (1H, c, OH); 13,75 (1H, c, NH); 8,10-7,23 (9H, м, H _{аром.}); 4,25 (2H, т, NCH ₂) 1,65 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ + CH ₂ CH ₂); 1,53-0,89 (36H, м, (CH ₂) ₁₁ Me + NCH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₄ Me)
4а	14,90 (1H, c, OH); 13,86 (1H, c, NH); 12,23 (1H, c, NH); 8,17-7,25 (9H, м, H _{аром.})
4б	15,00 (1H, c, OH); 13,82 (1H, c, NH); 8,15-7,24 (9H, м, H _{аром.}); 3,78 (3H, c, Me)
4в	15,07 (1H, c, OH); 13,80 (1H, c, NH); 8,16-7,22 (9H, м, H _{аром.}); 4,33 (2H, к, NCH ₂); 1,35 (3H, т, Me)
4г	15,15 (1H, c, OH); 13,81 (1H, c, NH); 8,18-7,25 (9H, м, H _{аром.}); 5,97 (1H, м, CH=); 5,25 (2H, м, =CH ₂); 4,97 (2H, д, NCH ₂)
4д	15,06 (1H, c, OH); 13,84 (1H, c, NH); 8,16-7,24 (9H, м, H _{аром.}); 4,26 (2H, т, NCH ₂); 1,71 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,02 (3H, т, Me)
4е	15,13 (1H, c, OH); 13,82 (1H, c, NH); 8,14-7,28 (9H, м, H _{аром.}); 4,28 (2H, т, NCH ₂); 1,54 (4H, м, CH ₂ CH ₂ Me); 0,95 (3H, т, Me)
4ж	15,14 (1H, c, OH); 13,85 (1H, c, NH); 8,15-7,26 (9H, м, H _{аром.}); 4,26 (2H, т, NCH ₂) 1,70 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,38 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,90 (3H, т, Me)
4з	15,00 (1H, c, OH); 13,82 (1H, c, NH); 8,17-7,27 (9H, м, H _{аром.}); 4,24 (2H, т, NCH ₂) 1,67 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,32 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,89 (3H, т, Me)
4и	15,04 (1H, c, OH); 13,81 (1H, c, NH); 8,14-7,25 (9H, м, H _{аром.}); 4,25 (2H, т, NCH ₂) 1,69 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,30 (8H, м, (CH ₂) ₄ Me); 0,89 (3H, т, Me)
5а	14,94 (1H, c, OH); 13,75 (1H, c, NH); 12,28 (1H, c, NH); 8,15-7,27 (9H, м, H _{аром.})
5б	15,03 (1H, c, OH); 13,74 (1H, c, NH); 8,18-7,20 (9H, м, H _{аром.}); 3,75 (3H, c, Me)
5в	14,96 (1H, c, OH); 13,77 (1H, c, NH); 8,20-7,28 (9H, м, H _{аром.}); 4,29 (2H, к, NCH ₂); 1,37 (3H, т, Me)
5г	15,06 (1H, c, OH); 13,83 (1H, c, NH); 8,19-7,24 (9H, м, H _{аром.}); 5,99 (1H, м, CH=); 5,28 (2H, м, =CH ₂); 4,99 (2H, д, NCH ₂)
5д	15,09 (1H, c, OH); 13,80 (1H, c, NH); 8,15-7,27 (9H, м, H _{аром.}); 4,27 (2H, т, NCH ₂); 1,73 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,00 (3H, т, Me)
5е	15,14 (1H, c, OH); 13,85 (1H, c, NH); 8,17-7,25 (9H, м, H _{аром.}); 4,26 (2H, т, NCH ₂); 1,58 (4H, м, CH ₂ CH ₂ Me); 0,97 (3H, т, Me)
5ж	15,07 (1H, c, OH); 13,82 (1H, c, NH); 8,19-7,27 (9H, м, H _{аром.}); 4,29 (2H, т, NCH ₂) 1,72 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,36 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,93 (3H, т, Me)
5з	14,92 (1H, c, OH); 13,76 (1H, c, NH); 8,16-7,25 (9H, м, H _{аром.}); 4,28 (2H, т, NCH ₂) 1,68 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,36 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,88 (3H, т, Me)
5и	14,95 (1H, c, OH); 13,74 (1H, c, NH); 8,18-7,27 (9H, м, H _{аром.}); 4,27 (2H, т, NCH ₂) 1,67 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,36 (8H, м, (CH ₂) ₄ Me); 0,90 (3H, т, Me)

в спирті, практично нерозчинні у воді. Для підтвердження їх будови використані елементарний аналіз (табл. 1) та спектроскопія ЯМР ¹H (табл. 2).

Всі наявні в структурі амідів 2-5 протонівмісні функціональні групи визначаються за характером (тобто інтенсивністю та мультиплетністю) відповідних сигналів (табл. 2). В ароматичних ділянках спектрів спостерігаються на перший погляд досить складні мультиплети, однак при необхідності можна ідентифікувати сигнал практично кожного протону хінолонового, арильного та тiazольного (для амідів 2, 4 і 5) фрагментів. У більшості випадків не виникає проблем і при аналізі аліфатичних областей спектрів. Певні труднощі виникають лише при інтерпретації сигналів протонів алкільних замісників [5-тетрадецил-4-(4-хлорфеніл)-tiazоліл-2]-амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот з великими 1-N-алкільними ланцюжками (3д-и). У цих випадках за хімічними зсувами достовірно зробити віднесення вдається тільки для сигналів протонів перших метиленових ланок: 1-N-CH₂- та Th-5-CH₂-. Всі інші метиленові та кінцеві метильні групи можна ідентифікувати лише за загальною інтегральною інтенсивністю.

Дослідження протитуберкульозних властивостей синтезованих речовин проведені в Національному інституті алергії та інфекційних захворювань (США) радіометричним методом [17-19] відносно Мусо-

bacterium tuberculosis H37Rv ATCC 27294. Наведені в табл. 3 експериментальні дані первинного мікробіологічного скринінгу свідчать про те, що заміна метильного [15], етоксикарбонілметильного [16] чи адамантан-1-ільного [14] угруповань в положенні 4 tiazольного циклу на фенільний радикал — аміді 2а-и — в більшості випадків впливає на протитуберкульозну активність в незначній мірі і вона залишається досить високою. Разом з тим додаткове введення тетрадецильного алкільного замісника в 4-феніл-tiazольний фрагмент — аміді 3а-и — повністю дезактивує молекулу.

Більш обнадійливі результати одержані при галогенуванні фенільного ядра, причому 4-хлорпохідні 4а-и виявились активнішими за свої бромзаміщені аналоги 5а-и. Зазначена модифікація призводить до зниження мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) в 2-8 разів порівняно з вихідними амідіами 2а-и (табл. 3). Цікаво, що саме 4-(4-хлорфеніл)-tiazоліл-2-аміді 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (4б, г, д) виявились також активними і по відношенню до комплексу *Mycobacterium avium* — збудників нетуберкульозних мікобактеріозів, боротьба з якими в сучасних умовах не менш актуальна, ніж з туберкульозом.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H синтезованих речовин зареєстровані на спектрометрі Bruker WM-360, ро-

Таблиця 3

Антимікробна активність синтезованих сполук*

Сполука	Mycobacterium tuberculosis H37Rv ATCC 27294		Комплекс Mycobacterium avium	
	Затримка росту в концентрації 12,5 мкг/мл, %	МІК, мкг/мл	Затримка росту в концентрації 12,5 мкг/мл, %	МІК, мкг/мл
2а	97	12,5	23	>12,5
2б	86	>12,5	-	-
2в	85	>12,5	-	-
2г	100	12,5	33	>12,5
2д	100	6,25	15	>12,5
2е	99	12,5	0	-
2ж	99	0,78	0	-
2з	69	>12,5	-	-
2и	53	>12,5	-	-
3а	6	-	-	-
3б	9	-	-	-
3в	2	-	-	-
3г	0	-	-	-
3д	0	-	-	-
3е	0	-	-	-
3ж	0	-	-	-
3з	0	-	-	-
3и	0	-	-	-
4а	0	-	-	-
4б	99	3,13	94	<12,5
4в	98	3,13	77	>12,5
4г	98	6,25	93	<12,5
4д	98	6,25	96	<12,5
4е	98	1,56	11	>12,5
4ж	45	-	-	-
4з	66	-	-	-
4и	0	-	-	-
5а	7	-	-	-
5б	98	6,25	42	>12,5
5в	98	6,25	45	>12,5
5г	98	6,25	64	>12,5
5д	97	12,5	55	>12,5
5е	97	3,13	12	>12,5
5ж	9	-	-	-
5з	0	-	-	-
5и	0	-	-	-

* За прийнятими ТААСF критеріями визначення дійсної МІК по відношенню до *M. tuberculosis* та наступне вивчення активності по відношенню до комплексу *M. avium* проводиться тільки для тих речовин, які в концентрації 12,5 мкг/мл показали затримку росту *M. tuberculosis* не менше ніж на 90%.

боча частота складає 360,139 МГц, розчинник ДМСО-D₆, внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика одержання 4-арилзамішених тiazоліл-2-амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2-5). Суміш 0,01 Моль

відповідного 1-R-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-оксо-1,2-дигідрохіноліну (1), 0,01 Моль 4-арилзамішеного тiazоліл-2-аміну та 1 мл ДМФА витримують на металічній бані при 160...180°C протягом 5 хв. Реакційну суміш охолоджують, додають 50 мл

етанолу і ретельно перемішують. Осад утвореного аміду 2-5 відфільтровують, промивають спиртом, сушать. Кристалізують з ДМФА.

Висновки

1. З метою визначення закономірностей зв'язку "хімічна структура — протитуберкульозна дія" здійснено синтез 4-арилзаміщених тiazоліл-2-амі-

дів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонічних кислот, будова яких підтверджена елементним аналізом та спектрами ЯМР ¹H.

2. За результатами мікробіологічних досліджень серед синтезованих сполук виявлені речовини з високою протитуберкульозною активністю, а також визначені функціональні групи в їх структурі, які найбільш активно впливають на біологічні властивості.

Література

1. Sobhani I., Canedo S., Alchepo B. et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 282, №4. — P. 727-734.
2. Tarayre J.P., Aliaga M., Barbara M. et al. // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1992. — Vol. 14, №5. — P. 847-855.
3. Sondhi S.M., Singh N., Lahoti A.M. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 13, №13. — P. 4291-4299.
4. Kojo H., Fukagawa M., Tajima K. et al. // *J. Pharmacol. Sci.* — 2003. — Vol. 93, №3. — P. 347-355.
5. Archer-Lahlou E., Tikhonova I., Escrieut C. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, №1. — P. 180-191.
6. Ohsumi K., Nakagawa R., Fukuda Y. et al. // *J. Med. Chem.* — 1998. — Vol. 41, №16. — P. 3022-3032.
7. Duan J., Liard F., Paris W., Lambert M. // *Pharm. Res.* — 2004. — Vol. 21, №11. — P. 2079-2084.
8. Kleymann G., Fischer R., Betz U.A. et al. // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8, №4. — P. 392-398.
9. Gorczynski M.J., Leal R.M., Mooberry S.L. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12, №5. — P. 1029-1036.
10. Cano V., Caicoya E., Ruiz-Gayo M. // *Neurosci. Lett.* — 2003. — Vol. 343, №1. — P. 13-16.
11. Yamaguchi K., Yada M., Tsuji T. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9, №7. — P. 957-960.
12. Ishikawa H., Ito H., Higaki M. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 378, №3. — P. 299-310.
13. Ulusoy N. // *Arzneimittelforsch.* — 2002. — Vol. 52, №7. — P. 565-571.
14. Українець І.В., Амер М., Безуглий П.А. та ін. // *ХГС.* — 2002. — №5. — С. 654-659.
15. Українець І.В., Горлачова І.В., Горохова О.В. та ін. // *Фармац. журн.* — 2000. — №1. — С. 75-81.
16. Українець І.В., Петрушова Л.О., Горохова О.В. та ін. // *Вісник фармації.* — 2003. — №3 (35). — С. 24-28.
17. 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.*
18. 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.*
19. Collins L., Franzblau S.G. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1997. — Vol. 41, №5. — P. 1004-1009.

Надійшла до редакції 22.07.2005 р.

Автори висловлюють щирю подяку Національному інституту алергії та інфекційних захворювань США за вивчення антимікобактеріальних властивостей синтезованих нами речовин (контракт № 01-AI-45246).