

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

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

ПІРИДИЛАМІДИ 1-R-2-ОКСО-4-ГІДРОКСИХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ. СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ВЛАСТИВОСТІ

І.В.Українець, С.А.Ель Каяль, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко, Т.В.Алексеева

Національний фармацевтичний університет

Реакцією 1-R-2-оксо-3-карбетокси-4-гідрокси-хінолінів з амінопіридинами здійснено синтез відповідних піридиламідів 1-R-2-оксо-4-гідрокси-хінолін-3-карбонних кислот. Обговорені мас- і ПМР-спектри, а також результати вивчення протитуберкульозної активності синтезованих сполук.

Похідні піридину знайшли практичне застосування в багатьох галузях господарства: металургії, електротехніці, хімії барвників та полімерів. На їх основі створені вискоєфективні каталізатори для тонкого органічного синтезу; гербіциди, фунгіциди, інсектициди, вітамінні добавки і протипаразитарні засоби для рослинництва та ветеринарії [29]. Надзвичайно широко зазначена гетероциклічна система використовується у фармацевтичній промисловості — навіть побіжний перегляд довідникових видань [1, 18] дозволяє легко виявити десятки лікарських препаратів, створених на основі піридину. Антидоти [8], вазодилататори [19], антибіотики [24], транквілізатори [22], місцеві анестетики [21], кардіотоніки [17], антигістамінні [14], рентгеноконтрастні [26], протипаритмічні [9], діуретичні [23], противірусні [11] засоби — ось далеко неповний перелік біологічних властивостей похідних піридину.

В останні роки у світі значно підвищилась захворюваність на туберкульоз. У багатьох країнах, у тому числі й на Україні, ця недуга набула масштабів епідемії [7]. Тому особливо слід відзначити важливість ароматичного піридинового кільця у створенні протитуберкульозних лікарських засобів. Відомий вже понад 50 років ізоніазид не втратив свого значення в боротьбі з туберкульозом і до нашого часу. Хімічна модифікація цього препарату дозволила дещо покращити його фармакокінетичні або фармацевтичні характеристики. У результаті були створені як вже добре відомі фтивазид, салюзид, метагид [1] та іпроніазид [28], так і сучасний вітчизняний туберкулостатик флуренізид [2]. Цікаво, що присутність піридинового ядра [27] або його відновленого аналога [20] у

молекулі фторхінолонів суттєво підвищує їх активність по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* та комплексу *Mycobacterium avium*.

Враховуючи вищесказане, ми вважаємо за доцільне залучити в коло досліджень з пошуку нових потенційних протитуберкульозних засобів піридиламіди 1R-2оксо-4-гідроксихінолін-3 карбонних кислот — тіазоліл-2- [5] та бензтіазоліл-2- [6] — раніше нами вже були виявлені сполуки з високою антимікобактеріальною активністю. Аналіз різних варіантів одержання амідованих похідних 1R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонних кислот показав, що у випадку анілідів [4] та гетериламідів [5, 6] найоптимальніше застосовувати термоліз еквімолярних кількостей відповідного аміну і 1R-2-оксо-3-карбетокси-4-гідроксихіноліну (1). Саме цей метод і був використаний нами в синтезі цільових піридиламідів 1R-2оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонних кислот (2, 3, 4) (схема 1).

Одержані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, розчинні при нагріванні в ДМФА і ДМСО, малорозчинні в спиртах, практично нерозчинні у воді, ефірі та гексані. Їх хімічна будова підтверджена даними елементного аналізу (табл. 1) хромато-мас- та ПМР-спектрами (табл. 2).

Хромато-мас-спектрометричні дослідження проведені на прикладі піридиламідів 1-пропіл-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонної кислоти (2д, 3д, 4д). При цьому встановлено, що зазначені ізомерні сполуки є індивідуальними речовинами з молекулярною масою 323 а.о.м., а їх мас-спектрометрична поведінка в цілому досить схожа, хоча й спостерігаються деякі індивідуальні особливості. Так, усі вони при іонізації нейтральних молекул електронами утворюють стійкі молекулярні іони, про що свідчить висока (60-100%) відносна інтенсивність їх піків (схема 2). Подальша фрагментація можлива трьома шляхами. Перш за все, це відщеплення C_3H_6 -радикалу з N-пропільного замісника з переносом протону на хінолоновий атом азоту та утворенням уламкового катіон-ра-

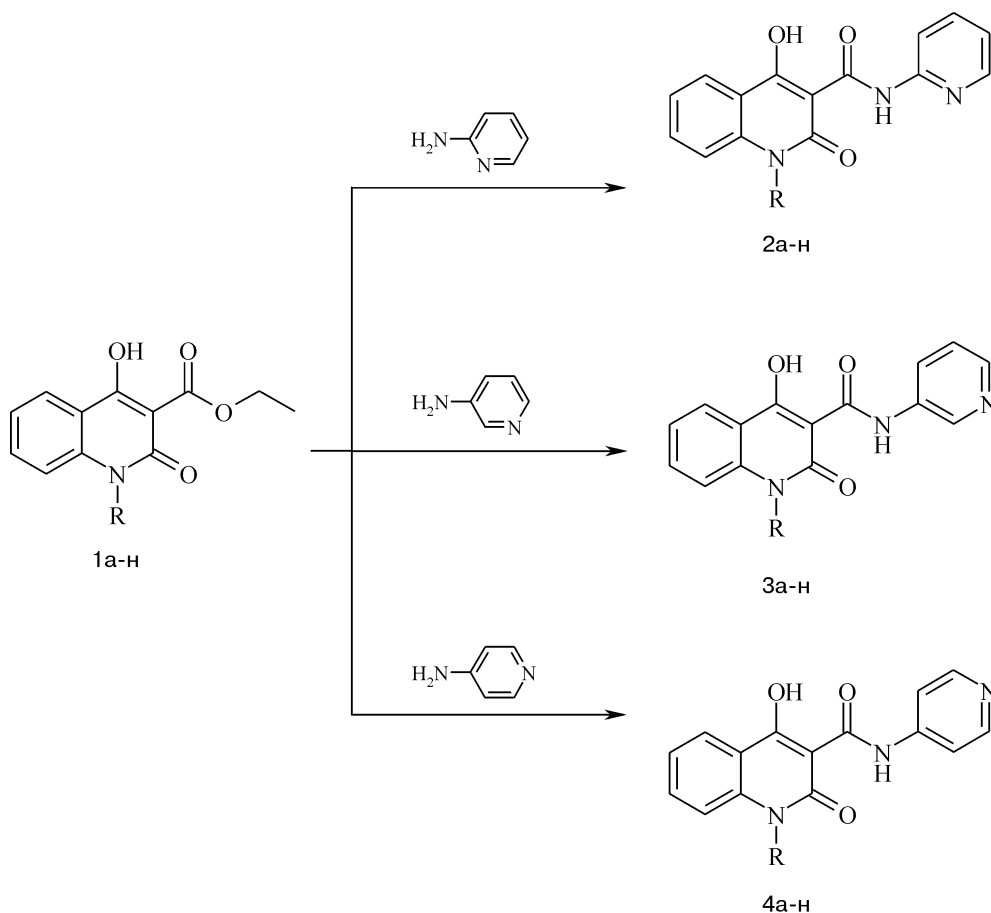


Схема 1.

1-4: а R = H; б R = CH₃; в R = C₂H₅; г R = CH₂CH=CH₂; д R = C₃H₇; е R = C₄H₉; ж R = i-C₄H₉; з R = C₅H₁₁; и R = i-C₅H₁₁; і R = C₆H₁₃; к R = C₇H₁₅; л R = C₈H₁₇; м R = C₉H₁₉; н R = C₁₀H₂₁.

Таблиця 1

Характеристики піридиламідів 1-R-2-оксо-4-гідроксипіридин-3-карбонових кислот (2-4)

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С	Знайдено, %			Вираховано, %			Вихід, %
			С	Н	Н	С	Н	Н	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2а	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃	302-304	64,24	3,82	14,86	64,05	3,94	14,94	92
3а		293-295	64,01	3,80	14,97				96
4а		360-362	64,18	3,78	14,83				95
2б	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	160-162	65,00	4,35	14,14	65,08	4,44	14,23	90
3б		205-207	65,22	4,32	14,33				94
4б		222-224	65,20	4,49	14,32				93
2в	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	173-174	66,14	4,97	13,66	66,01	4,89	13,58	87
3в		166-168	66,17	4,76	13,50				96
4в		187-189	66,20	4,78	13,64				94
2г	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	210-211	67,12	4,84	13,00	67,28	4,71	13,08	86
3г		143-145	67,39	4,58	13,22				93
4г		225-227	67,33	4,70	13,13				95
2д	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	178-179	66,74	5,41	12,92	66,86	5,30	13,00	85
3д		151-163	66,76	5,45	13,11				90
4д		190-192	66,88	5,34	13,07				91

Продовження табл. 1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2e	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	153-155	67,50	5,75	12,53	67,64	5,68	12,45	88
3e		172-174	67,66	5,61	12,40				92
4e		167-169	67,73	5,57	12,49				93
2ж	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	161-163	67,55	5,75	12,38	67,64	5,68	12,45	84
3ж		157-159	67,51	5,76	12,55				90
4ж		166-168	67,57	5,74	12,58				91
2з	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃	124-126	68,44	6,09	11,88	68,36	6,02	11,96	82
3з		159-161	68,40	6,14	11,90				87
4з		141-143	68,31	6,10	11,85				86
2и	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃	148-150	68,48	6,11	11,92	68,36	6,02	11,96	86
3и		164-165	68,30	6,13	11,82				91
4и		158-160	68,31	6,06	11,84				90
2і	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃	120-121	69,14	6,22	11,44	69,02	6,34	11,50	80
3і		128-130	69,03	6,30	11,48				83
4і		137-139	69,17	6,21	11,62				85
2к	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃	117-119	69,53	6,69	11,00	69,64	6,64	11,07	81
3к		126-128	69,51	6,77	11,14				87
4к		122-124	69,73	6,75	11,21				85
2л	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₃	110-111	70,33	6,98	10,79	70,21	6,92	10,68	80
3л		123-125	70,29	6,80	10,60				85
4л		126-127	70,32	6,84	10,77				88
2м	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₃	93-95	70,58	7,27	10,39	70,74	7,17	10,31	77
3м		99-101	70,67	7,13	10,40				84
4м		104-105	70,85	7,20	10,42				81
2н	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₃	102-103	71,12	7,40	9,88	71,23	7,41	9,97	83
3н		119-120	71,27	7,37	9,90				89
4н		112-114	71,20	7,33	9,85				85

дикалу з m/z 281, який далі розпадається за кетеновим типом [3], причому висока інтенсивність піку з m/z 94 свідчить про можливу локалізацію заряду на амінопіридиновому фрагменті. Цікаво, що тільки при розпаді піридин-2-аміду (2д) спостерігається інтенсивний пік гомологічного уламкового іона з m/z 308 (51) $[M - Me]^+$, тоді як у випадку 3- та 4-піридиламідів (3, 4д) він практично відсутній.

Інший шлях фрагментації молекулярних іонів амідів 2, 3, 4д під впливом електронного удару розпочинається з розриву амідного зв'язку C-NHРу та утворення парноелектронного ацилій-катиона з m/z 230, який втрачає N-пропільний замісник і перетворюється в уламок з m/z 187.

Здатність 2- і 4-амінопіридинів до аміно-імінної таутомерії дозволяє припустити можливість існування відповідних амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксипіридин-3-карбонових кислот (2, 4) також і в ациліміноформах, які можна зафіксувати мас-спектро-

метрично за характерними фрагментами, що утворюються при розпаді молекулярних іонів за третім типом, тобто з розривом зв'язку C₃-CONHРу. Дійсно, в мас-спектрах 2- і 4-піридиламідів 1-пропіл-2-оксо-4-гідроксипіридин-3-карбонової кислоти (2, 4д) такий специфічний фрагмент присутній — m/z 202, а низька відносна інтенсивність його піку (3,5 та 1,2%) свідчить про зовсім незначний вклад іміно-форми в резонансний гібрид цих сполук. Повна ж відсутність піку з таким значенням m/z у спектрі піридил-3-аміду 1-пропіл-2-оксо-4-гідроксипіридин-3-карбонової кислоти (3д), для якого утворення ациліміноформи неможливе, служить додатковим доказом того, що досліджуваний зразок є похідним саме мета-амінопіридину.

Аналізуючи представлені на схемі 2 дані щодо інтенсивності піків уламкових іонів, можна зробити висновок, що основним напрямком первинного розпаду піридил-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксипіридин-3-карбонових кислот (2) є втрата N-алкіль-

Таблиця 2

Спектри ПМР піридиламідів 1R-2-оксо-4-гідроксифінолін-3-карбонових кислот (2, 3, 4), δ , м.д.*

Сполука	Наром. хінолону				Наром. піридину					R
	5-Н (1Н, д)	7-Н (1Н, т)	8-Н (1Н, д)	6-Н (1Н, т)	2'-Н	6'-Н	4'-Н	3'-Н	5'-Н	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2а	8,14	7,53	7,36	7,17	—	8,28, д	7,49, т	8,08, д	7,01, т	12,04 (1Н, с, NH)
3а	8,03	7,57	7,39	7,20	8,71, с	8,28, д	8,23, д	—	7,28, т	11,96 (1Н, с, NH)
4а	8,16	7,63	7,44	7,27	8,33, 2Н, д	—	—	7,52, 2Н, д	—	12,00 (1Н, с, NH)
2б	8,22	7,75	7,46	7,30	—	8,35, д	7,70, т	8,19, д	7,12, т	3,70 (3Н, с, Me)
3б	8,18	7,74	7,52	7,33	8,73, с	8,31, д	8,21, д	—	7,30, т	3,72 (3Н, с, Me)
4б	8,20	7,74	7,52	7,34	8,45, 2Н, д	—	—	7,60, 2Н, д	—	3,73 (3Н, с, Me)
2в	8,25	7,74	7,42	7,31	—	8,37, д	7,69, т	8,20, д	7,07, т	4,36 (2Н, к, NCH ₂); 1,30 (3Н, т, Me)
3в	8,17	7,75	7,55	7,33	8,75, с	8,31, д	8,22, д	—	7,30, т	4,38 (2Н, к, NCH ₂); 1,36 (3Н, т, Me)
4в	8,21	7,76	7,53	7,34	8,45, 2Н, д	—	—	7,61, 2Н, д	—	4,35 (2Н, к, NCH ₂); 1,31 (3Н, т, Me)
2г	8,24	7,74	7,44	7,31	—	8,36, д	7,69, т	8,19, д	7,10, т	5,92 (1Н, м, CH=); 5,19 (2Н, м, =CH ₂); 4,91 (2Н, д, NCH ₂)
3г	8,18	7,69	7,44	7,31	8,75, с	8,31, д	8,21, д	—	7,28, т	5,95 (1Н, м, CH=); 5,20 (2Н, м, =CH ₂); 4,95 (2Н, д, NCH ₂)
4г	8,24	7,75	7,49	7,35	8,46, 2Н, д	—	—	7,62, 2Н, д	—	5,96 (1Н, м, CH=); 5,14 (2Н, м, =CH ₂); 4,98 (2Н, д, NCH ₂)
2д	8,20	7,75	7,45	7,30	—	8,35, д	7,71, т	8,21, д	7,08, т	4,30 (2Н, т, NCH ₂); 1,72 (2Н, м, NCH ₂ CH ₂); 1,01 (3Н, т, Me)
3д	8,20, 2Н, д, 5-Н+4'-Н	7,74	7,52	7,33	8,74, с	8,30, д	див. 5-Н	—	7,30, т	4,29 (2Н, т, NCH ₂); 1,74 (2Н, м, NCH ₂ CH ₂); 1,09 (3Н, т, Me)
4д	8,20	7,74	7,50	7,33	8,44, 2Н, д	—	—	7,60, 2Н, д	—	4,33 (2Н, т, NCH ₂); 1,70 (2Н, м, NCH ₂ CH ₂); 1,00 (3Н, т, Me)
2е	8,26	7,73	7,45	7,29	—	8,35, д	7,70, т	8,20, д	7,07, т	4,27 (2Н, т, NCH ₂); 1,70 (2Н, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,50 (2Н, м, CH ₂ Me); 1,02 (3Н, т, Me)
3е	8,21, 2Н, д, 5-Н+4'-Н	7,73	7,50	7,32	8,75, с	8,31, д	див. 5-Н	—	7,30, т	4,28 (2Н, т, NCH ₂); 1,71 (2Н, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,53 (2Н, м, CH ₂ Me); 1,04 (3Н, т, Me)
4е	8,19	7,74	7,51	7,35	8,47, 2Н, д	—	—	7,61, 2Н, д	—	4,27 (2Н, т, NCH ₂); 1,72 (2Н, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,52 (2Н, м, CH ₂ Me); 1,01 (3Н, т, Me)
2ж	8,24	7,74	7,43	7,31	—	8,37, д	7,70, т	8,21, д	7,06, т	4,20 (2Н, д, NCH ₂); 2,23 (1Н, м, NCH ₂ CH); 1,01 (6Н, д, Me x 2)
3ж	8,21, 2Н, д, 5-Н+4'-Н	7,72	7,49	7,32	8,74, с	8,31, д	див. 5-Н	—	7,29, т	4,19 (2Н, д, NCH ₂); 2,22 (1Н, м, NCH ₂ CH); 1,00 (6Н, д, Me x 2)
4ж	8,21	7,75	7,51	7,34	8,45, 2Н, д	—	—	7,61, 2Н, д	—	4,21 (2Н, д, NCH ₂); 2,21 (1Н, м, NCH ₂ CH); 1,02 (6Н, д, Me x 2)
2з	8,24	7,72	7,42	7,29	—	8,34, д	7,69, т	8,19, д	7,05, т	4,27 (2Н, т, NCH ₂); 1,70 (2Н, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,51 (4Н, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,97 (3Н, т, Me)
3з	8,20, 2Н, д, 5-Н+4'-Н	7,73	7,47	7,33	8,75, с	8,30, д	див. 5-Н	—	7,29, т	4,30 (2Н, т, NCH ₂); 1,69 (2Н, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,50 (4Н, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,99 (3Н, т, Me)
4з	8,22	7,75	7,49	7,32	8,44, 2Н, д	—	—	7,60, 2Н, д	—	4,31 (2Н, т, NCH ₂); 1,70 (2Н, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,48 (4Н, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,98 (3Н, т, Me)
2и	8,26	7,75	7,44	7,31	—	8,36, д	7,69, т	8,20, д	7,06, т	4,30 (2Н, т, NCH ₂); 1,84 (1Н, м, CH); 1,60 (2Н, к, NCH ₂ CH ₂); 1,05 (6Н, д, Me x 2)

Продовження табл. 2.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3и	8,21, 2H, д, 5-H+4'-H	7,74	7,46	7,33	8,75, с	8,31, д	ДИВ. 5-H	—	7,30, т	4,29 (2H, т, NCH ₂); 1,82 (1H, м, CH); 1,58 (2H, к, NCH ₂ CH ₂); 1,08 (6H, д, Me x 2)
4и	8,20	7,74	7,50	7,32	8,46, 2H, д		—	7,62, 2H, д		4,31 (2H, т, NCH ₂); 1,83 (1H, м, CH); 1,61 (2H, к, NCH ₂ CH ₂); 1,07 (6H, д, Me x 2)
2i	8,25	7,75	7,42	7,30	—	8,37, д	7,69, т	8,20, д	7,06, т	4,24 (2H, т, NCH ₂); 1,70 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,45 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₂ Me); 1,39 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,94 (3H, т, Me)
3i	8,20, 2H, д, 5-H+4'-H	7,73	7,49	7,33	8,75, с	8,31, д	ДИВ. 5-H	—	7,30, т	4,28 (2H, т, NCH ₂); 1,71 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,48 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₂ Me); 1,39 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,94 (3H, т, Me)
4i	8,20	7,76	7,49	7,34	8,47, 2H, д		—	7,61, 2H, д		4,29 (2H, т, NCH ₂); 1,71 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,48 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₂ Me); 1,39 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,95 (3H, т, Me)
2к	8,26	7,74	7,43	7,30	—	8,34, д	7,70, т	8,19, д	7,07, т	4,29 (2H, т, NCH ₂); 1,70 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,43 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃ Me); 1,32 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,92 (3H, т, Me)
3к	8,21, 2H, д, 5-H+4'-H	7,74	7,48	7,33	8,74, с	8,30, д	ДИВ. 5-H	—	7,30, т	4,28 (2H, т, NCH ₂); 1,71 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,44 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃ Me); 1,30 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,91 (3H, т, Me)
4к	8,19	7,74	7,48	7,35	8,45, 2H, д		—	7,60, 2H, д		4,27 (2H, т, NCH ₂); 1,70 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,45 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃ Me); 1,33 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,93 (3H, т, Me)
2л	8,25	7,72	7,42	7,29	—	8,35, д	7,69, т	8,21, д	7,06, т	4,30 (2H, т, NCH ₂); 1,71 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,43 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃ Me); 1,30 (8H, м, (CH ₂) ₄ Me); 0,89 (3H, т, Me)
3л	8,21, 2H, д, 5-H+4'-H	7,73	7,49	7,33	8,75, с	8,31, д	ДИВ. 5-H	—	7,30, т	4,26 (2H, т, NCH ₂); 1,71 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,43 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃ Me); 1,29 (8H, м, (CH ₂) ₄ Me); 0,91 (3H, т, Me)
4л	8,21	7,75	7,49	7,33	8,46, 2H, д		—	7,61, 2H, д		4,26 (2H, т, NCH ₂); 1,69 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,44 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃ Me); 1,31 (8H, м, (CH ₂) ₄ Me); 0,89 (3H, т, Me)
2м	8,24	7,74	7,45	7,30	—	8,34, д	7,70, т	8,19, д	7,08, т	4,28 (2H, т, NCH ₂); 1,71 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,47 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃ Me); 1,29 (10H, м, (CH ₂) ₅ Me); 0,91 (3H, т, Me)
3м	8,21, 2H, д, 5-H+4'-H	7,72	7,47	7,33	8,75, с	8,29, д	ДИВ. 5-H	—	7,29, т	4,27 (2H, т, NCH ₂); 1,71 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,41 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃ Me); 1,27 (10H, м, (CH ₂) ₅ Me); 0,89 (3H, т, Me)
4м	8,20	7,74	7,48	7,33	8,45, 2H, д		—	7,61, 2H, д		4,26 (2H, т, NCH ₂); 1,69 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,41 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃ Me); 1,27 (10H, м, (CH ₂) ₅ Me); 0,89 (3H, т, Me)
2н	8,26	7,75	7,44	7,31	—	8,34, д	7,69, т	8,20, д	7,06, т	4,27 (2H, т, NCH ₂); 1,70 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,42 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃ Me); 1,26 (12H, м, (CH ₂) ₆ Me); 0,86 (3H, т, Me)
3н	8,21, 2H, д, 5-H+4'-H	7,73	7,48	7,33	8,75, с	8,31, д	ДИВ. 5-H	—	7,30, т	4,26 (2H, т, NCH ₂); 1,71 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,43 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃ Me); 1,25 (12H, м, (CH ₂) ₆ Me); 0,85 (3H, т, Me)
4н	8,20	7,76	7,53	7,35	8,46, 2H, д		—	7,61, 2H, д		4,27 (2H, т, NCH ₂); 1,68 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,39 (2H, м, CH ₂ (CH ₂) ₃ Me); 1,26 (12H, м, (CH ₂) ₆ Me); 0,87 (3H, т, Me)

* Сигнали протонів 4-OH та NH-груп мають вигляд синглетів в області 16,06-16,62 і 12,78-13,35 м.д. відповідно.

ного замісника. Мета-ізомери (3) характеризуються первинним розривом амідного зв'язку, тоді як для піридил-4-амідів (4) імовірність першого та другого шляхів фрагментації приблизно однакова.

При аналізі спектрів ПМР піридил-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонових кислот слід

було б чекати ускладнень при інтерпретації "ароматичної" області, оскільки на досить невеликій ділянці в 1,5 м.д. зосереджені сигнали 8 ароматичних протонів. Однак, як виявилось на практиці, у спектрах, зареєстрованих на приладі з робочою частотою 360 МГц, перекривання сигналів не спо-

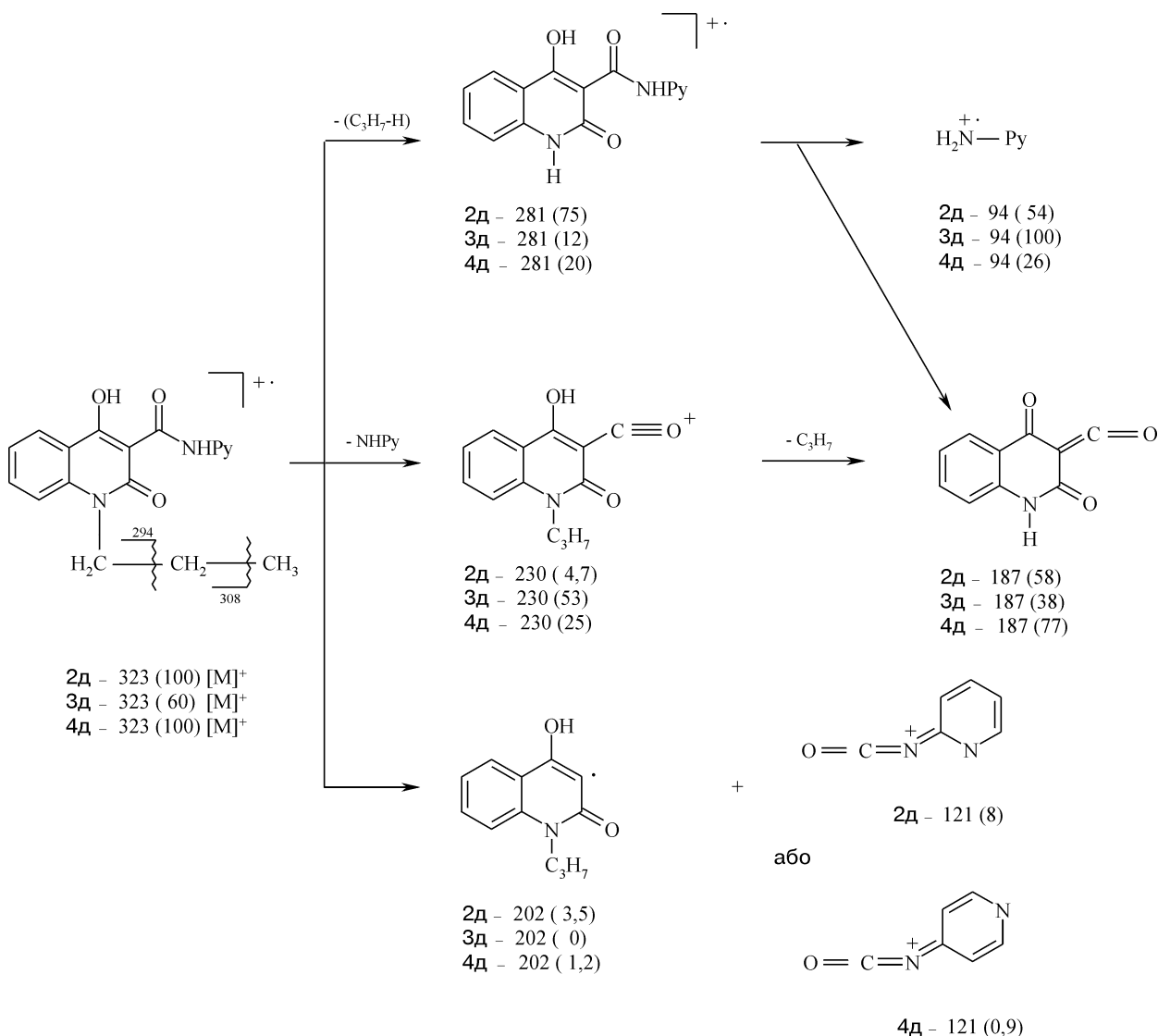


Схема 2.

стерігається. Виключення складають лише протони в положеннях 5 хінолонового та 4'-піридинового циклів піридил-3-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксхінолін-3-карбонових кислот (3), резонансні частоти яких виявились дуже близькими, в результаті чого на спектрах вони в більшості випадків проявляються у вигляді одного дублета загальною інтенсивністю 2H (табл. 2).

Синглетні сигнали протонів 4-OH груп знаходяться в типовому для енолів [12] слабкому полі — 15-17 м.д. і, на відміну від сигналів протонів амідних NH-груп, зникають при додаванні D₂O внаслідок швидкого дейтерообміну.

В аліфатичних частинах спектрів ідентифікувати сигнали протонів усіх окремих ланок вуглеводневих ланцюжків 1-N-алкільних замісників вдається лише до бутильних похідних включно. Починаючи з N-амілзаміснених продуктів (2, 3, 4з), інтерпретації піддаються тільки перші дві чи три метиленові (сусідні з атомом азоту) та кінцеві метильні групи. Сигнали протонів інших метиле-

нових ланок утворюють один складний мультиплет, ідентифікація якого можлива за відповідною загальною інтегральною інтенсивністю (табл. 2).

Антимікобактеріальні властивості синтезованих речовин досліджені вченими Національного інституту алергічних та інфекційних захворювань Міністерства охорони здоров'я США (контракт №01-AI-45246) згідно з програмою TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility). Мікробіологічні дослідження проведені радіометричним методом на живильному середовищі ВАСТЕС 12В [10, 13, 15, 16, 25].

Аналіз наведених у табл. 3 даних первинного скринінгу свідчить, що піридиламіди 1-R-2-оксо-4-гідроксхінолін-3-карбонових кислот з нижчими 1-N-алкільними замісниками в основному мало активні по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Виражена протитуберкульозна дія з'являється тільки, починаючи з N-бутильних похідних і, як правило, з подовженням вуглеводневих радикалів поступово зростає,

Таблиця 3

Протитуберкульозна активність піридиламідів 1R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот (2, 3, 4) по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294

R	Положення атому азоту в піридиновому залишку					
	2		3		4	
	інгібування росту в концентрації 6,25 мкг/мл, %	МІК, мкг/мл	інгібування росту в концентрації 6,25 мкг/мл, %	МІК, мкг/мл	інгібування росту в концентрації 12,5 мкг/мл, %	МІК, мкг/мл
H	4	>6,25	3	>6,25	0	>12,5
CH ₃	0	>6,25	0	>6,25	99	3,13
C ₂ H ₅	0	>6,25	4	>6,25	97	6,25
CH ₂ CH=CH ₂	3	>6,25	8	>6,25	97	12,5
C ₃ H ₇	6	>6,25	6	>6,25	89	>12,5
C ₄ H ₉	96	0,78	100	6,25	100	0,2
i-C ₄ H ₉	6	>6,25	78	>6,25	100	3,13
C ₅ H ₁₁	99	0,39	99	1,56	100	0,78
i-C ₅ H ₁₁	48	>6,25	100	1,56	100	1,56
C ₆ H ₁₃	99	0,2	100	0,78	100	0,39
C ₇ H ₁₅	23	>6,25	100	0,78	100	<0,2
C ₈ H ₁₇	2	>6,25	99	0,39	99	<0,1
C ₉ H ₁₉	98	0,39	99	0,39	99	<0,1
C ₁₀ H ₂₁	0	>6,25	101	0,2	99	<0,1

причому сполуки з алкільними замісниками ізобудови поступаються за активністю своїм ізомерам з нормальною структурою.

Порівнюючи біологічні властивості синтезованих речовин залежно від положення атомів азоту в піридиновому амідному залишку, можна стверджувати, що більш активними виявились піридил-4-аміди 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот (4). Саме представники цього ізомерного ряду з вищими — C₈-C₁₀ — 1-N-алкільними замісниками пригнічують ріст мікобактерій туберкульозу в концентраціях менше 0,1 мкг/мл. Разом з тим, на подальше поглиблене вивчення заслуговують також і деякі піридил-2- (2) та піридил-3- (3) аміди, мінімальна інгібуюча концентрація яких складає менше 1 мкг/мл (табл. 3).

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин одержані на спектрометрі Bruker WM-360, робоча частота складає 360,139 МГц, розчинник — ДМСО-D₆, внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри зареєстровані на квадрупольному спектрометрі Finnigan MAT Incos 50 в режимі повного сканування в

діапазоні 33...700 m/z, іонізація здійснюється електронним ударом 70 eV при прямому вводиті зразка, швидкість нагріву — ~ 5°C/с.

Загальна методика одержання піридиламідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот (2, 3, 4). Ретельно змішують 0,01 Моль відповідного 1-R-2-оксо-3-карбетокси-4-гідроксихіноліну та 0,94 г (0,01 Моль) амінопіридину, 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 2, 3 чи 4 відфільтровують, промивають спиртом, сушать. Кристалізують з ДМФА.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез піридиламідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот, будова яких підтверджена елементним аналізом, хромато-мас-та ПМР спектрами.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: Пособие для врачей.* — В 2-х т. — 13 изд., новое. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 2. — С. 331-336.
2. Петрух Л.И., Ткач О.А., Коваленко М.Н., Михалик О.И. // *Провизор.* — 2000. — №10. — С. 40-43.
3. Терентьев П.Б., Станкявичюс А.П. *Масс-спектрометрия биологически активных азотистых оснований.* — Вильнюс: Моклас, 1987. — 280 с.
4. Українець И.В., Абдель Насер Х.Н. Дакках, Безуглый П.А. и др. // *Фармаком.* — 2002. — №2 — С. 71-74.

5. Українець І.В., Амер М., Безуглий П.А. и др. // *Химия гетероцикл. соед.* — 2002. — №5. — С. 654-659.
6. Українець І.В., Амжад Абу Шарех, Безуглий П.О. та ін. // *Фармац. журн.* — 2002. — №5. — С. 52-55.
7. Феценко Ю.І., Мельник В.М. Туберкульоз легень у період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. — К.: Логос, 1998. — 284 с.
8. Alptuzun V., Kapkova P., Baumann K. et al. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 55, №10. — P. 1397-1404.
9. Brignole M. // *Card. Electrophysiol. Rev.* — 2003. — Vol. 7, №2. — P. 127-129.
10. Collins L., Franzblau S.G. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1997. — Vol. 41, №5. — P. 1004-1009.
11. Donnerer J., Kronawetter M., Kapper A. et al. // *Pharmacol.* — 2003. — Vol. 69, №4. — P. 197-204.
12. Gunther H. *NMR Spectroscopy: Basis principles, concepts, and applications in Chemistry.* — New York: John Wiley and Sons Ltd., 1998. — 602 p.
13. 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.
14. Hossen M.A., Sugimoto Y., Kayasuga R., Kamei C. // *Br. J. Dermatol.* — 2003. — Vol. 149, №1. — P. 17-22.
15. 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. Vol. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.
16. Inderleid C.B., Salfinger M. *Antimycobacterial agents and susceptibility tests: mycobacteria.* In: *Manual of Clinical Microbiology* / Ed. P.R.Murray, E.J.Baron, M.A.Pfaller, F.C.Tenover, R.H.Yolken. — Washington D.C.: ASM Press, 1995. — P. 1385-1404.
17. Kim J.H., Ham B.M., Kim Y.L. et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2003. — Vol. 24, №5. — P. 770-776.
18. Kleemann A., Engel J. *Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications.* — Stuttgart: Georg Thime Verlag, 2001. — Multimedia Viewer. — Version 2.00.
19. Lindauer U., Vogt J., Schuh-Hofer S. et al. // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* — 2003. — Vol. 23, №10. — P. 1227-1238.
20. Lu T., Drlica K. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 52, №6. — P. 1025-1028.
21. Mueller D., Armbruster W., Unkel W. et al. // *Anaesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* — 2003. — Vol. 38, №11. — S. 689-694.
22. Oda M., Kotegawa T., Tsutsumi K. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 59, №8-9. — P. 615-619.
23. Reyes A.J. // *J. Hum. Hypertens.* — 2002. — Vol. 16, №1. — P. 78-83.
24. Rosenberg J.B., Love B., Patterson D.L. // *Vet. Ther.* — 2002. — Vol. 3, №4. — P. 381-386.
25. Siddiqui S.H. // *Radiometric (BACTEC) tests for slowly growing mycobacteria.* In: *Clinical Microbiology Procedures Handbook* / Ed. H.D.Isenberg. — Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.
26. Thompson I.M., Whittlesey G.C., Slovis T.L. et al. // *Pediatr. Radiol.* — 1997. — Vol. 27, №7. — P. 598-605.
27. Tomioka H., Sato K., Kajitani H. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44, №2. — P. 283-286.
28. Wood M.D., Thomas D.R., Watson J.M. // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* — 2002. — Vol. 11, №4. — P. 457-467.
29. Yates F.S. *Pyridines and their benzo derivatives: applications.* In: *Comprehensive heterocyclic chemistry* / Ed. A.R.Katritzky, C.W.Ress. — Oxford: Elsevier Science Ltd., 1997. — Vol. 2. — P. 511-628.

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5
ПИРИДИЛАМИДЫ 1-*R*-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СВОЙСТВА
И.В.Украинец, С.А.Эль Каяль, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко, Т.В.Алексеева
Реакцией 1-*R*-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолинов с аминопиридинами осуществлен синтез соответствующих пиридиламидов 1-*R*-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот. Обсуждены масс- и ПМР-спектры, а также результаты изучения противотуберкулёзной активности синтезированных соединений.

UDC 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5
PYRIDYLAMIDES OF 1-*R*-2-OXO-4-HYDROXYQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS. SYNTHESIS, PHYSICAL, CHEMICAL AND ANTITUBERCULOUS PROPERTIES
I.V.Ukrainets, S.A.El Kayal, O.V.Gorokhova, L.V.Sidorenko, T.V.Alexeeva
The synthesis of 1-*R*-2-oxo-4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids pyridylamides has been carried out by reaction of 1-*R*-2-oxo-3-carboethoxy-4-hydroxyquinolines with corresponding aminopyridines. Mass- and NMR ¹H spectra and the results of the antituberculosis activity studies of the compounds synthesized are being discussed.