

УДК 547.631.6.831

СИНТЕЗ І АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-2-ОНУ

Л.В.Грищук, Е.І.Іванов, Г.М.Турянська*, О.В.Мазепа, Н.О.Єлинська*, І.В.Фабіянська*

Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України
65080, м. Одеса, Люстдорфська дорога, 86. E-mail: physchem@paso.odessa.ua

* Одеський національний університет ім. І.І.Мечникова

Ключові слова: 1,2-дигідрохінолін-2-он; триазолохінолін; імідазохінолін; антибактеріальна активність

Синтезовані нові похідні 1,2-дигідрохінолін-2-ону. Вивчена антибактеріальна активність отриманих сполук. Проведений аналіз зв'язку структура — активність.

SYNTHESIS AND THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF DERIVATIVES 1,2-DIHYDROQUINOLIN-2-ONE
L.V.Grishchuk, E.I.Ivanov, A.M.Turyanskaya, A.V.Mazepa, N.A.Yelinskaya, I.V.Fabiyanskaya
New derivatives of 1,2-dihydroquinolin-2-one have been synthesized. The antibacterial activity of the compounds obtained have been studied. The analysis of the "structure — activity" relationship has been carried out.

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-2-ОНА

Л.В.Грищук, Э.И.Иванов, А.М.Турянская, А.В.Мазепа, Н.А.Елинская, И.В.Фабиянская
Синтезированы новые производные 1,2-дигидрохинолин-2-она. Изучена антибактериальная активность полученных соединений. Проведен анализ связи структура — активность.

Поліциклічні хіноліни відомі як високоефективні біологічно активні агенти [1-4]. Метою нашого дослідження було отримання нових заміщених триазоло[а]хінолінів, нових триазоло- та імідазо[б]-хінолінів, перспективних для вивчення їх біологічної активності. Для їх отримання та вивчення властивостей використовувались реакції анелювання гетероциклів до зв'язків *a* і *b* молекули хіноліну — [а]- і [б]-анелювання.

Заміщені 2-гідразинохіноліни, що виявляють анагетичну та протизапальну дію [5, 6], є водночас зручними вихідними для отримання конденсованих гетеросистем — мають структурні передумови для циклізації у похідні 1,2,4-триазоло[4,3-а]хіноліни. 2-Гідразино-3-нітро-6-*R*-4-фенілхіноліни (**2a-c**) одержані взаємодією 2-хлоропохідних хінолінів (**1**) з гідратом гідразину [7, 8].

Відповідно до даних літератури [5] гетероциклізація 2-гідразинопохідних **2a-c** у триазоло[а]хіноліни (**3a-f**) здійснюється кип'ятінням у розчинах карбонових кислот (мурашиної, оцтової) протягом 1 год. Реакція відбувається через стадію утворення 2-ацилгідразинохінолінів. 1-*R*-4-Нітро-5-феніл-7-хлоро[1,2,4]триазоло[4,3-а]хіноліни **3a-f** отримані (виходи до 70%) як потенційні біологічно активні сполуки для біологічних досліджень.

Структура синтезованих сполук підтверджена ІЧ-спектроскопією, мас-спектрометрією і даними спектроскопії ¹Н ЯМР; фізико-хімічні характеристики сполук наведені в табл. 1.

У спектрах ¹Н ЯМР триазоло[а]хінолінів **3a-f** не спостерігається значних змін хімічних зсувів сигналів ароматичних протонів у фенільному заміснику. Однак заміна метильного замісника у сполуці **3b** на гідроген (сполука **3a**) у положенні 1 молекули приводить до деяких змін у поведінці протонів у атомів С⁸ і С⁶. У випадку сполуки **3a** (R = H) сигнал протону С⁸-Н зміщується в область більш слабого поля, як і сигнал протону С⁶-Н. Наявність двох нітрогруп у положенні 6 молекули хіноліну **3d** призводить до зміни характеру сигналу ароматичних протонів: два дублети від *ortho*-протонів фенільного замісника в області 8,6 м.ч.

Для синтезу конденсованих гетеросистем, що містять у положенні 2 хінолінового остова анелювані цикли 1,2-ди- і 1,2,3-триазолів, зручними вихідними сполуками є заміщені 2,3-діамінохіноліни. Взаємодією 2-хлорохінолінів **1** з бензиламіном отримані 2-бензиламіно-3-нітро-4-феніл-6-хлоро(бромо)хіноліни [7]. 3-Аміно-2-бензиламінохіноліни (**4a,b**) були отримані відновленням 2-бензиламіно-3-нітрохінолінів гідросульфідом натрію у водно-спиртовому середовищі з 77-84%ними виходами [10].

Взаємодією сполук **4a,b** з мурашиною кислотою отримані заміщені 3-бензил-9-феніл-3*H*-імідазо[4,5-*b*]хіноліни (**5a,d**), з оцтовою кислотою — 2-метил-9-феніл-3*H*-імідазо[4,5-*b*]хіноліни (**5b,e**) і з трифторооцтовою — 2-трифторометил-9-фе-

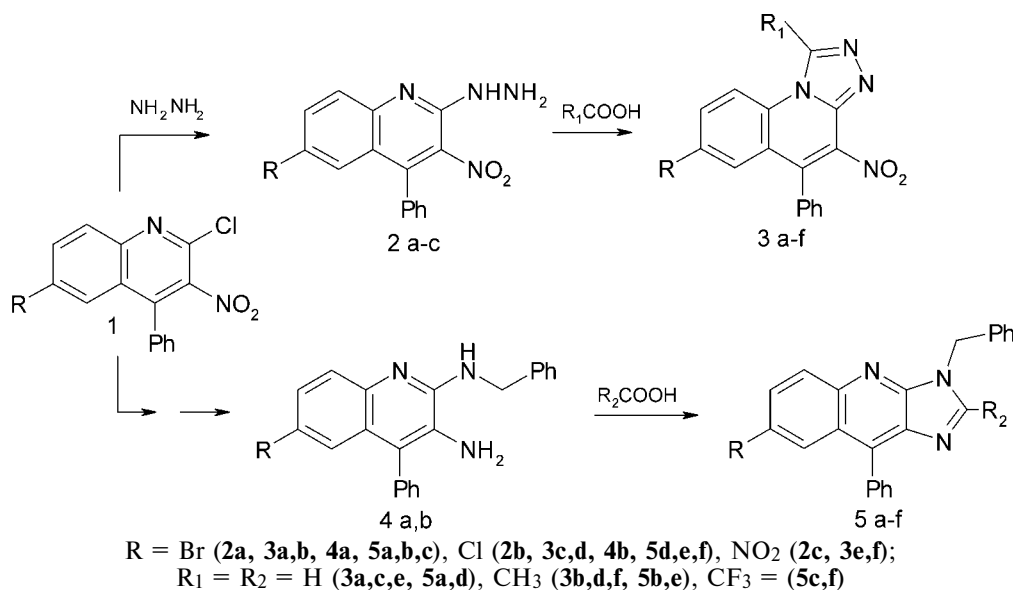


Схема 1

ніл-3*H*-імідазо[4,5-*b*]хіноліни (**5c,f**) з замісниками $R = \text{Hal}$ у положенні 7.

Будова синтезованих сполук **5a-f** підтверджена даними мас-спектрометрії, ІЧ-спектроскопії і спектроскопії ^1H ЯМР (табл. 2).

Молекули триазоло[*a*]хінолінів досліджуваних сполук мають високу стійкість до електронного удару, що визначається їх ароматичним характером. Наслідком цього є утворення стійких молекулярних іонів, піки яких мають 100% інтенсивність у мас-спектрах усіх сполук цього ряду. Як і очікувалось, замісники з електродонорними властивостями в положеннях 1 і 7 виявляють додатковий стабілізуючий вплив на молекулярні іони. Такий висновок впливає з порівняння внесків молекулярних іонів до повного іонного струму для сполук **3b,d,f** і **3a,c,e**, які складають 19,2%, 16,4%, 15,9% і 15,2%, 14,8%, 12,7%, відповідно. Як видно з наведених даних, наявність метильного

замісника у положенні 1 сполук **3b,d,f** сприяє збільшенню стійкості іонізованих молекул. Такий же ефект спостерігається при заміні замісника у положенні 7 у ряду BrClNO_2 . Для всіх згаданих вище сполук спостерігаються загальні первинні напрямки фрагментації, при яких замісник в положенні 7 зберігається. В їх спектрах присутні малоінтенсивні піки іонів $[\text{M}-30]^+$, що вказує на ізомеризацію нітрогрупи у положенні 4 у нітритну (схема 2). Подальший розпад утворених фрагментних іонів супроводжується розкриттям триазольного циклу з елімуванням молекули CN , що приводить до утворення іонів $[\text{M}-56]^+$.

Поряд з описаними напрямками фрагментації спостерігаються також процеси втрати замісника R фрагментами $[\text{M}-30]^+$, а також одночасного викиду замісника R і нітрогрупи із положення 4.

На відміну від розглянутих вище сполук **3a-f** молекули 3-бензил-9-феніл-3*H*-імідазо[4,5-*b*]хіно-

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 4-нітро-5-феніл-7- R -[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хінолінів 3a-f

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °C (етанол)	ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} KBr	M^{+*}	Брутто-формула	Знайдено, % Розраховано, %			
						C	H	Hal	N
3a	69,9	336-338	1350, 1530, 1600, 3050	368	$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}_2$	$\frac{52,11}{52,06}$	$\frac{2,41}{2,46}$	$\frac{21,60}{21,64}$	$\frac{15,23}{15,18}$
3b	43,3	306-307	1410, 1540, 1600, 3000	382	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_2$	$\frac{53,22}{53,28}$	$\frac{2,91}{2,89}$	$\frac{20,80}{20,85}$	$\frac{14,57}{14,62}$
3c	75,5	318-320	1350, 1520, 1610, 2980	324	$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2$	$\frac{59,23}{59,18}$	$\frac{2,85}{2,79}$	$\frac{10,87}{10,92}$	$\frac{17,20}{17,25}$
3d	44,0	298-300	1390, 1520, 1600, 2950	338	$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2$	$\frac{60,23}{60,28}$	$\frac{3,31}{3,27}$	$\frac{10,41}{10,47}$	$\frac{16,49}{16,54}$
3e	45,3	>350	1330, 1530, 1590, 2950	335	$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_4$	$\frac{57,37}{57,32}$	$\frac{2,66}{2,71}$	-	$\frac{20,84}{20,89}$
3f	57,1	314-316	1340, 1530, 1600, 2950	349	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$	$\frac{58,41}{58,46}$	$\frac{3,22}{3,17}$	-	$\frac{20,10}{20,05}$

* значення M^{+} наведені для частинок, що містять ізопаи Cl^{35} і Br^{79} .

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики 3-R-9-феніл-3Н-імідазо[4,5-b]хінолінів (5a-f)

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °C (етанол)	ІЧ-спектр, ν, см ⁻¹ KBr	M ⁺ *	Брутто- формула	Знайдено, % Розраховано, %			
						C	H	Hal	N
5a	51,1	211-212	1350, 1480, 1640, 2900, 3000	413	C ₂₃ H ₁₆ BrN ₃	$\frac{66,62}{66,68}$	$\frac{3,95}{3,89}$	$\frac{19,24}{19,29}$	$\frac{10,08}{10,14}$
5b	60,3	244-245	1400, 1590, 1650, 2900, 3000	427	C ₂₄ H ₁₈ BrN ₃	$\frac{67,35}{67,30}$	$\frac{4,20}{4,24}$	$\frac{18,60}{18,65}$	$\frac{9,77}{9,81}$
5c	43,9	185-186	1400, 1580, 1640, 2900, 3000	481	C ₂₄ H ₁₅ BrF ₃ N ₃	$\frac{59,71}{59,77}$	$\frac{3,19}{3,13}$	$\frac{28,32}{28,39}$	$\frac{8,67}{8,71}$
5d	52,5	208-210	1350, 1480, 1620, 2850, 3000	369	C ₂₃ H ₁₆ ClN ₃	$\frac{74,64}{74,69}$	$\frac{4,31}{4,36}$	$\frac{9,52}{9,59}$	$\frac{11,41}{11,36}$
5e	58,3	238-240	1400, 1580, 1650, 2900, 3000	383	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₃	$\frac{75,04}{75,09}$	$\frac{4,78}{4,73}$	$\frac{9,29}{9,24}$	$\frac{10,90}{10,95}$
5f	42,1	199-200	1350, 1460, 1590, 2920, 3050	437	C ₂₄ H ₁₅ ClF ₃ N ₃	$\frac{65,80}{65,84}$	$\frac{3,40}{3,45}$	$\frac{21,18}{21,12}$	$\frac{9,55}{9,60}$

* значення M⁺ наведені для частинок, що містять ізопаи Cl³⁵ і Br⁷⁹.

лінів **5a-f** (схема 3) мають меншу стійкість до електронного удару, що обумовлено легкістю відщеплення бензилього замісника і наступною його ізомеризацією у тропілієвий катіон, який має високу стійкість. Пік цих фрагментів (m/z 91) має максимальну інтенсивність у мас-спектрах усіх сполук даного ряду. Введення у положення 2 метильної групи не впливає на стійкість молекулярних іонів, у той час як електроноакцепторна трифторометильна група значно знижує інтенсивність їх піку. Поряд з описаним вище утворенням тропілієвих катіонів спостерігається також елімінування з молекулярних іонів атома гідрогену.

Оскільки цей процес спостерігається і у випадку сполук **5b**, **5e**, **5c** і **5f**, молекули яких не містять

у положенні 2 атома гідрогену, можна припустити, що утворення іонів [M-H]⁺ не стосується цього положення. Імовірно, елімінування атома гідрогену здійснюється із α-положення 9-фенільного замісника.

При застосуванні антибактеріальних препаратів у медичній практиці спостерігається поява стійкості (резистентності) до них клінічних штамів бактерій [12, 11]. Динаміка зростання стійкості до препаратів групи хінолонів внаслідок розширення їх застосування, а також множинні механізми її виникнення і поширення свідчать про можливість появи значної кількості резистентних до хінолонів клінічних штамів у найближчі роки. Ріст резистентності є актуальною і

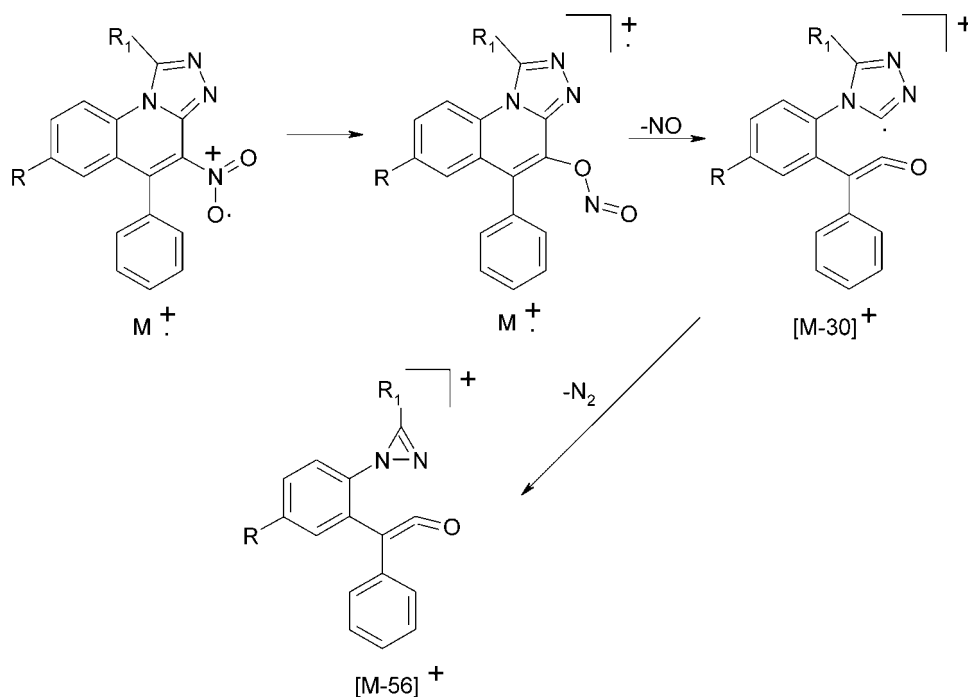


Схема 2

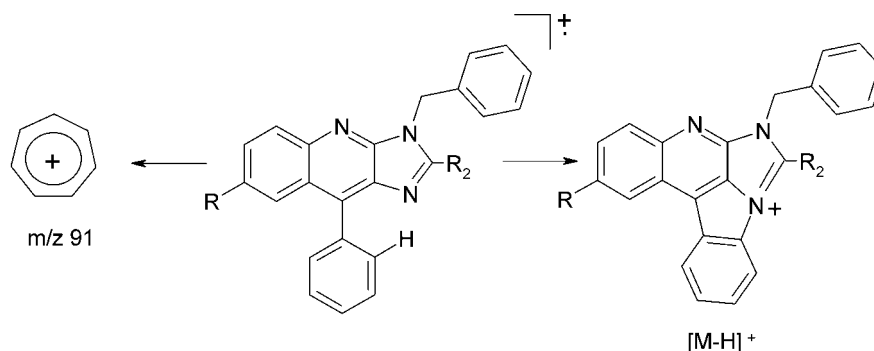


Схема 3

серйозною проблемою, що загрожує такими наслідками як збільшення термінів госпіталізації, великі витрати на лікування, зростаючий рівень захворюваності і смертності. Все це вимагає розробки методів вивчення резистентності і пошуку нових ефективних антибактеріальних засобів.

Антибактеріальна активність синтезованих сполук була вивчена на прикладах триазоло[*a*]хінолінів **3c,d,e**, похідних 3,4,6-тризаміщених 1,2-дигідрохінолонів-2 (**6a,b,c,d**) [12], 6-бром-3-тіоціанато-4-феніл-1,2-дигідрохінолін-2-ону **6e** [13], 2-(3-нітро-4-феніл-6-хлорохінолін-2-іл-сульфаніл)-1-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксан-6-іл)-етанолу (7) [14] і 9-бромо-6-нітро-7-фенілтетразоло[1,5-*a*]хіноліну (8) [9] (схема 4).

Використовували концентрації сполук, мкг/мл — 0,001; 0,1; 1,0; 10,0; 100,0; 1000,0.

Як тест-культури були використані штами умовно патогенних і сапрофітних бактерій: *Escherichia coli* УКМ В-906, *Pseudomonas aeruginosa* ОНУ-211, *Proteus vulgaris* УКМ В-905, *Salmonella enteritidis* ОНУ-262, *Klebsiella pneumoniae* ОНУ-111, *Staphylococcus aureus* ОНУ-223, *Micrococcus luteus* ОНУ-265, *Bacillus subtilis* ОНУ-24, *Lactobacillus brevis* 16, 144, *Lactobacillus acidophilus* 145, 900, *Lactobacillus fermentum* 158, ATCC 169, 14931, *Lactobacillus delbrueckii s/sp bulgaricus* 432, *Lactobacillus curvatus* 904, *Lactobacillus plantarum* 1005.

Штами умовно патогенних і молочнокислих бактерій вирощували на таких середовищах як м'ясопептонний агар (МПА) і елективне середовище MRS, відповідно, в які попередньо вводили досліджувану речовину у визначених концентраціях. Використовували метод серійних розведень, заснований на прямому визначенні основного кількісного показника, що характеризує мікробіологічну активність сполуки — величину мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) [14].

За контроль слугував ріст штамів умовно патогенних та сапрофітних бактерій на відповідних середовищах, в які було додано ацетон із розрахунку 0,01 см³ ацетону на 1 см³ середовища. Посіви інкубували протягом 24-48 год при температурі 37°C.

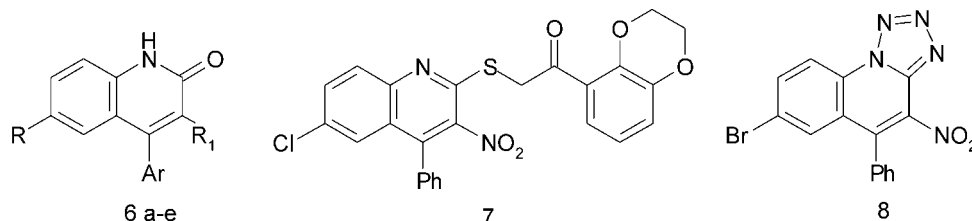
У діапазоні концентрацій 0,001 до 100,0 мкг/мл всі штами бактерій виявили резистентність до досліджуваних речовин. У концентрації 1000,0 мкг/мл ріст бактерій не був однозначним (табл. 3). Усі 10 досліджуваних сполук затримували ріст *Escherichia coli*. Найбільш ефективною виявилась сполука 7, заміщений 2-меркаптохінолін, яка практично повністю інгібувала ріст даного штаму.

Майже всі сполуки у концентрації 1000,0 мкг/мл затримували ріст *Micrococcus luteus*. 3-Тіоціанохінолін **6e**, сполуки **3d** і **8** виявили найвищу активність проти бактерій даного штаму. Активними до цього штаму мікрокока були 1,2-дигідрохінолон-2 **6b**, нітротриазоло[*a*]хінолін **3e** і сполука, яка виявилася найменш активною проти цього штаму **3c**.

Типовий штам *Lactobacillus fermentum* ATCC 14931 виявився стійким до дії досліджуваних сполук. Слід зазначити, що ріст усіх штамів бактерій роду *Lactobacillus* через 2 доби відновлювався до рівня росту контролю.

Стосовно умовно патогенного грампозитивного мікроорганізму *Staphylococcus aureus* — при дії сполуки **6e** він практично не ріс, хіноліни **3d,e**, **6a**, **8** інгібували ріст цього штаму всього до 25%, а 2-хлорохінолін **6c** і триазоло[*a*]хінолін **3c** взагалі не впливали на ріст стафілокока.

Досліджувані речовини практично не впливали на ріст штаму *Lactobacillus brevis* 16, через 48 год культивування ріст *Lactobacillus brevis* можна було оцінити як 100%. На штам *Lactobacillus brevis* 144 дія майже всіх сполук була мінімальною, тобто даний штам відзначався стійкістю.



R = Br (**6a,b,e**), Cl (**6c**), NO₂ (**6d**); R₁ = NO₂ (**6a,b,c,d**), SCN (**6e**); Ar = Ph (**6a,c,d,e**), 2Cl-C₆H₄ (**6b**)

Схема 4

Таблиця 3

Чутливість тест-культур мікроорганізмів до похідних 1,2-дигідрохінолін-2-ону (1000,0 мкг/мл)*

Тест-культура	Ступінь росту мікроорганізмів, %									
	3c	3d	3e	6a	6b	6c	6d	6e	7	8
<i>Escherichia coli</i> УКМ В-906	25	25	25	25	25	25	25	50	0	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ОНУ 211	75	25	100	100	50	75	75	25	25	50
<i>Salmonella enteritidis</i> ОНУ-262	75	50	50	75	50	75	75	75	50	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ОНУ-111	100	50	75	75	50	75	100	50	75	75
<i>Proteus vulgaris</i> УКМ В-905	100	50	50	75	100	50	75	75	75	50
<i>Bacillus subtilis</i> ОНУ-24	100	25	75	50	25	75	75	50	25	50
<i>Staphylococcus aureus</i> ОНУ-223	100	75	75	75	50	100	75	25	50	75
<i>Micrococcus luteus</i> ОНУ-265	75	0	25	50	25	50	50	0	25	0

* Представники нормальної мікробіоти - бактерії роду *Lactobacillus* виявили резистентність до досліджуваних сполук.

У результаті проведених досліджень встановлено, що найбільш активними по відношенню до умовно патогенних та сапрофітних бактерій із досліджуваних речовин в концентрації 1000,0 мкг/мл виявились 1,2-дигідрохінолон-2 **6b**, хлоротриазоло[а]хінолін **3d** та бромтетразоло[а]хінолін **8**.

Представники нормальної мікробіоти — бактерії роду *Lactobacillus* — виявили резистентність до досліджуваних сполук, що має позитивне значення для прояву терапевтичного ефекту при лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту.

Для 2-заміщених біциклічних сполук слід зазначити селективну дію на *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli*. 1,2-Дигідрохінолон-2 **6c** ефективно затримує ріст *Escherichia coli*, резистентним до сполуки **6c** виявився штам *Staphylococcus aureus*, а наявність S-алкільного замісника у молекулі (сполука **7**) повністю інгібує ріст штаму *Escherichia coli* (табл. 3).

Характер замісника у 3-R-6-бромохінолінах впливає на активність проти *Pseudomonas aeruginosa*, при R = NO₂ (сполука **6a**) практично не діє на штам, а при R = SCN (сполука **6e**) ефективно пригнічує ріст до 25%.

Наявність або відсутність хлору у 4-арильному заміснику сполук (**6a**, Ar = C₆H₅, **6b**, Ar = 2Cl-C₆H₄) не вплинула на ріст *Proteus vulgaris*, зате обидві сполуки виявились активними інгібіторами росту штаму *Escherichia coli*.

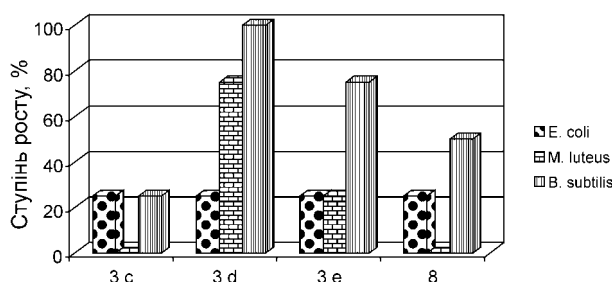


Рис. Селективність антибактеріальної дії [а]-анельованих хінолінів.

Виявлена селективність антибактеріальної дії [а]-анельованих заміщених хінолінів. Встановлено, що наявність метилу у триазольному циклі хлоротриазоло[а]хіноліну **3d** (рис.) є визначальною при оцінці інгібуючої дії на штам *Micrococcus luteus* — повне пригнічення росту, тоді як хлоротриазоло[а]хінолін **3c** з R = H практично не впливав на ріст цього штаму. Активним до мікрокока виявився і бромтетразоло[а]хінолін **8**.

Активність досліджуваних сполук не залежала від характеру замісника (R = Br, Cl, NO₂) у положенні 6 молекули хіноліну. Сполуки **6a,c,d** майже однаково діяли на штами.

Експериментальна частина

Мас-спектри синтезованих сполук записані на мас-спектрометрі МХ-1321 з використанням системи прямого введення зразка з енергією іонізуючого випромінювання 70 еВ. ІЧ-спектри отриманих сполук зареєстровані на приладі Spersord М-80 в таблетках КВг. Спектри ЯМР ¹H зареєстровані на приладі Varian-VXR-300 (300 МГц) у розчинах DMSO-d₆, з ТМС як внутрішній стандарт. Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю синтезованих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 (елюент етилацетат-гексан, 1:3, 1:5).

7-Бromo-4-нітро-5-феніл[1,2,4]триазоло[4,3-а]хінолін (3a), 7-бromo-1-метил-4-нітро-5-феніл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хінолін (3b), 4-нітро-5-феніл-7-хлоро[1,2,4]триазоло[4,3-а]хінолін (3c), 1-метил-4-нітро-5-феніл-7-хлоро[1,2,4]триазоло[4,3-а]хінолін (3d), 4,7-динітро-5-феніл[1,2,4]триазоло[4,3-а]хінолін (3e), 4,7-динітро-1-метил-5-феніл-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хінолін (3f). Загальна методика. Розчин 1,7 ммоль відповідного 2-гідразинохіноліну **2a-c** у 5 см³ мурашиної (або оцтової) кислоти кип'ятили протягом 1 год. Охолоджену реакційну суміш виливали у воду, доводили реакцію середовища до нейтральної (Ph = 7) водним розчином аміаку. Утворений осад фільтрували, сушили, кристалізували із етилового спирту. Спектри ЯМР ¹H, δ, м.ч.: (**3a**) — 10.3 с (1H, CH), 7.42-8.60 м (8H, аром.);

(3b) — 3.14 с (3H, CH₃), 7.42-8.47 м (8H, аром.);
 (3c) — 12.0 с (1H, CH), 7.45-7.65 м (8H, аром.);
 (3f) — 3.20 с (3H, CH₃), 7.48-8.75 м (8H, аром.).

3-Бензил-7-бромо-9-феніл-3H-імідазо[4,5-b]хінолін (5a), 3-бензил-7-бромо-2-метил-9-феніл-3H-імідазо[4,5-b]хінолін (5b), 3-бензил-7-бромо-2-трифторометил-3H-імідазо-[4,5-b]хінолін (5c), 3-бензил-9-феніл-7-хлоро-3H-імідазо-[4,5-b]хінолін (5d), 3-бензил-2-метил-9-феніл-7-хлоро-3H-імідазо[4,5-b]хінолін (5e), 3-бензил-2-трифторо-метил-9-феніл-7-хлоро-3H-імідазо[4,5-b]хінолін (5f). Загальна методика. Розчин 1,0 ммоль відповідного діамінохіноліну **4 a,b** у мурашиній (оцтовій, трифторооцтовій) кислоті кип'ятили протягом 9-11 год. Після закінчення реакції реакційну суміш випарили на сухо у роторному випарнику, до твердого залишку додали води. Утворений осад фільтрували, сушили, кристалізували із етилового спирту. Спектри ЯМР ¹H, δ, м.ч.: (**5a**) — 5.60 с (2H, CH₂), 7.24-8.061

м (13H, аром.), 8.78 с (2H, CH₂); (**5b**) — 2.54 с (3H, CH₃), 5.614 с (2H, CH₂), 7.26-8.0 м (13H, аром.); (**5c**) — 5.79 с (2H, CH₂), 7.26-8.131 м (13H, аром.); (**5e**) — 2.54 с (3H, CH₃), 5.61 с (2H, CH₂), 7.26-8.09 м (13H, аром.), (**5f**) — 5.80 с (2H, CH₂), 7.26-8.23 м (13H, аром.).

Висновки

1. Здійснено синтез нових триазоло[4,3-*a*]хінолінів і імідазо[4,5-*b*]хінолінів.

2. Вивчена антибактеріальна активність ряду синтезованих сполук. Визначені структурно-функціональні закономірності проявлення даної активності в ряду похідних. Показано, що синтезовані 2- і 3-заміщені 1,2-дигідрохінолін-2-они і конденсовані гетероцикли на їх основі є перспективними для пошуку нових антибактеріальних агентів. Для [*a*]-анельованих хінолінів виявлена селективність антибактеріальної дії.

Література

1. Мокрушина Г.А., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н. // *ЖОХ*. — 1999. — Т. 35, №10. — С. 1447-1463.
2. Ямашкин С.А., Юровская М.А. // *ХГС*. — 2001. — №12. — С. 1587-1610.
3. Edmont D., Chenault J. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2003. — Vol. 40, №5. — P. 789-793.
4. Zhu Z., Lipra B., Townsend L. // *J. Org. Chem.* — 1999. — Vol. 64, №11. — P. 4159-4168.
5. Янборисова О.А., Коньшина Т.М., Закс А.С. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1996. — Т. 30, №3. — С. 52-53.
6. Янборисова О.А., Колла В.Э., Вихарева С.А., Коньшин М.Е. // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — Т. 25, №2. — С. 24-26.
7. Грищук Л.В., Иванов Е.И., Турянська Г.М. та ін. // *Укр. хім. журн.* — 2003. — Т. 69, №2. — С. 116-119.
8. Грищук Л.В., Иванов Э.И., Кузьмин В.Е. и др. // *ХГС*. — 2003. — №3. — С. 384-388.
9. Вереитинова В.П., Тарасенко О.А., Гриценко Л.Н. // *Провизор*. — 2002. — №19. — С. 36-40.
10. Williams J.D. // *Antibiotics Chemotherapy*. — 1998. — Vol. 2, №4. — P. 15-16.
11. Иванов Э.И., Грищук Л.В., Иванова Р.Ю., Мазепа А.В. // *ЖОХ*. — 1999. — Т. 35, №12. — С. 1877-1881.
12. Грищук Л.В., Иванов Э.И., Зубатюк Р.И. и др. // *Укр. хім. журн.* — 2004. — Т. 70, №12. — С.95-100.
13. Грищук Л.В., Андронаті С.А., Иванов Е.И. та ін. // *Вісник Одеського нац. університету*. — 2003 — Т. 8, №7. — С. 109-117.
14. *Клиническая лабораторная аналитика / Под ред. В.В.Меньшикова*. — М.: Москва-Агат-Мед, 2003. — Т. 4. — С. 163-167.

Надійшла до редакції 12.05.2008 р.

Автори висловлюють велику подяку академіку НАН України Андронаті С.А. за плідні дискусії і рекомендації в дослідженні.