

УДК 54.057:547.298.61:547.831.9:616-002.5

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ N-R-АМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-1-ИЗО-БУТИЛ-2-ОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.В.Украинец, Е.В.Моспанова*, О.С.Головченко, Абдель Насер Дакках**

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

* Институт химических технологий восточно-украинского национального университета
им. Владимира Даля, г. Рубежное, Украина

** Факультет фармации Филадельфийского университета, г. Амман, Иордания

Ключевые слова: амиды; 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты; термоллиз; PCA; противотуберкулезная активность

На примере анилидов и гетариламидов 4-гидрокси-1-изо-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты показано, что на противотуберкулезные свойства соединений такого рода значительное влияние оказывает заместитель при хинолиновом атоме азота. Обсуждаются особенности пространственного строения синтезированных веществ, а также приводятся результаты изучения их антимикробной активности по отношению к Mycobacterium tuberculosis H37Rv.

SYNTHESIS, STRUCTURE AND THE ANTITUBERCULAR ACTIVITY OF 4-HYDROXY-1-ISO-BUTYL-2-OXO-1,2,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID N-R-AMIDES

I.V.Ukrainets, Ye.V.Mospanova, O.S.Golovchenko, Abdel Naser Dakkah

It has been demonstrated on the example of anilides and hetaryl amides of 4-hydroxy-1-isobutyl-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylic acid that a substituent at the quinoline nitrogen atom has a significant effect on antituberculous properties of such compounds. The peculiarities of the space structure of the substances synthesized are discussed, and the research results of their antimicrobial activity in relation to Mycobacterium tuberculosis H37Rv are presented.

СИНТЕЗ, БУДОВА ТА ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА АКТИВНІСТЬ N-R-АМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-1-ИЗО-БУТИЛ-2-ОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

І.В.Українець, О.В.Моспанова, О.С.Головченко, Абдель Насер Дакках

На прикладі анілідів та гетариламідів 4-гидрокси-1-изо-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолін-3-карбонової кислоти показано, що на протитуберкульозні властивості сполук такого роду значно впливає замісник при хіноліновому атомі нітрогену. Обговорюються особливості просторової будови синтезованих речовин, а також наводяться результати вивчення їх антимікробної активності по відношенню до Mycobacterium tuberculosis H37Rv.

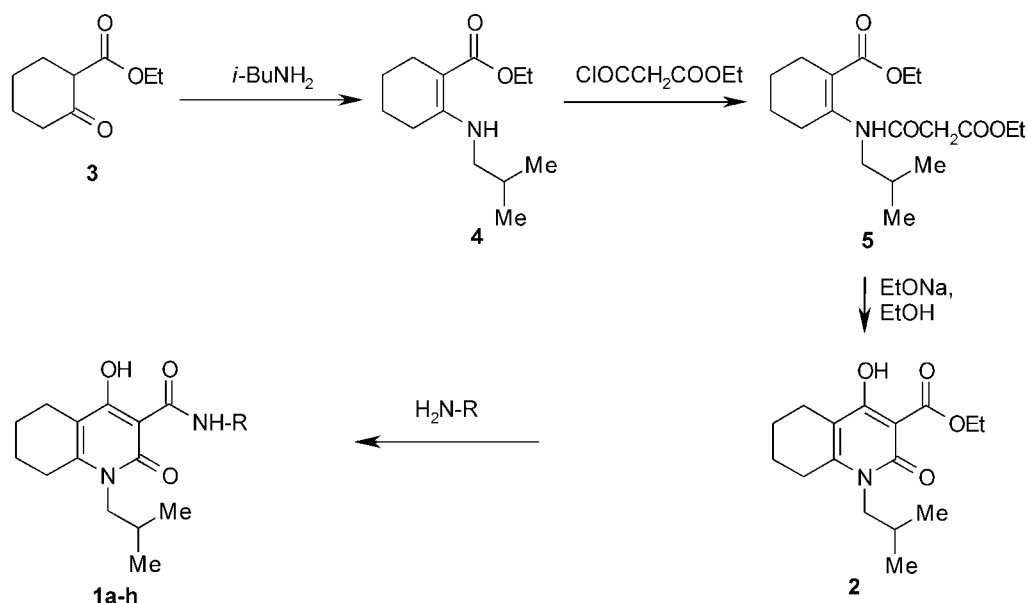
Детальный анализ результатов микробиологических испытаний всех синтезированных нами до настоящего времени амидированных производных 4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновых кислот [1-5] показывает, что их противотуберкулезная активность в значительной мере определяется характером заместителя при циклическом атоме азота хинолинового ядра. Следовательно, легко выполнимая химическая модификация данной части молекулы в принципе остается вполне реальным путем создания новых потенциальных антимикробных средств, несмотря на то, что высокоактивных соединений в этом ряду обнаружить пока не удалось.

Правильность данного предположения, а заодно и преждевременность сделанного ранее вывода

о нецелесообразности дальнейшего изучения гидрированных аналогов 4-гидроксихинолинов-2 были подтверждены во время изучения биологических свойств N-R-амидов 4-гидрокси-1-изо-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1a-t** (табл. 1). Их синтез осуществлен по приведенной ниже схеме.

Структура всех полученных амидов **1a-t** подтверждена спектрами ЯМР ¹H (табл. 2), наложения сигналов в которых встречаются довольно редко — только лишь при наличии алифатических заместителей в амидном фрагменте, поэтому их интерпретация особых осложнений не вызывает.

Более подробная информация о строении изучаемых веществ получена из данных PCA, проведенного нами на примере 4-метоксизамещенного



1a R = 3-F-Ph; **b** R = 4-F-Ph; **c** R = 3-Br-Ph; **d** R = 3-OMe-Ph; **e** R = 4-OMe-Ph; **f** R = 2-OMe-5-Cl-Ph;
g R = 4-OEt-Ph; **h** R = Py-3; **i** R = Py-4; **j** R = 2-OH-Py-2; **k** R = 1,3-тиазол-2-ил;
l R = 4-метил-1,3-тиазол-2-ил; **m** R = 5-метил-1,3-тиазол-2-ил; **n** R = 4-этоксикарбонилметил-1,3-тиазол-2-ил;
o R = 4-(адамантил-1)-1,3-тиазол-2-ил; **p** R = бензтиазол-2-ил; **q** R = 2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил;
r R = 2-бутил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил; **s** R = 2-гексил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил;
t R = 2-бензил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил

Схема

Таблица 1

Характеристики N-R-амидов (1a-t)

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % / Вычислено, % | | | Т.пл., °С | Выход, % | Противотуберкулезная активность* |
|------------|---|---------------------------|-------------|---------------|-----------|----------|----------------------------------|
| | | C | H | N | | | |
| 1a | C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₃ | 67.21 / 67.02 | 6.60 / 6.47 | 7.67 / 7.82 | 93-95 | 89 | 92 |
| 1b | C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₃ | 67.22 / 67.02 | 6.58 / 6.47 | 7.70 / 7.82 | 129-131 | 91 | 89 |
| 1c | C ₂₀ H ₂₃ BrN ₂ O ₃ | 57.13 / 57.29 | 5.66 / 5.53 | 6.57 / 6.68 | 136-138 | 85 | 20 |
| 1d | C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ | 68.21 / 68.09 | 7.15 / 7.07 | 7.68 / 7.56 | 101-103 | 86 | 0 |
| 1e | C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ | 68.17 / 68.09 | 7.14 / 7.07 | 7.65 / 7.56 | 108-110 | 88 | 0 |
| 1f | C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₄ | 62.18 / 62.30 | 6.13 / 6.22 | 7.03 / 6.92 | 164-166 | 92 | 0 |
| 1g | C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄ | 68.86 / 68.73 | 7.42 / 7.34 | 7.20 / 7.29 | 115-117 | 90 | 0 |
| 1h | C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃ | 66.73 / 66.84 | 6.65 / 6.79 | 12.44 / 12.31 | 112-114 | 86 | 83 |
| 1i | C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃ | 66.70 / 66.84 | 6.68 / 6.79 | 12.26 / 12.31 | 141-143 | 88 | 26 |
| 1j | C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₄ | 63.94 / 63.85 | 6.62 / 6.49 | 11.63 / 11.76 | 144-146 | 76 | 15 |
| 1k | C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S | 58.64 / 58.77 | 6.23 / 6.09 | 11.95 / 12.09 | 137-139 | 87 | 43 |
| 1l | C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃ S | 59.95 / 59.81 | 6.56 / 6.41 | 11.50 / 11.62 | 146-148 | 90 | 83 |
| 1m | C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃ S | 59.98 / 59.81 | 6.52 / 6.41 | 11.55 / 11.62 | 122-124 | 88 | 86 |
| 1n | C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₅ S | 58.31 / 58.18 | 6.17 / 6.28 | 9.57 / 9.69 | 81-83 | 93 | 74 |
| 1o | C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₃ S | 67.20 / 67.33 | 7.24 / 7.32 | 8.86 / 8.72 | 202-204 | 95 | 74 |
| 1p | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ S | 63.58 / 63.46 | 5.97 / 5.83 | 10.45 / 10.57 | 195-197 | 92 | 15 |
| 1q | C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₄ | 65.50 / 65.39 | 6.33 / 6.20 | 13.17 / 13.26 | 190-192 | 86 | 0 |
| 1r | C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₄ | 67.34 / 67.22 | 7.08 / 6.94 | 12.20 / 12.06 | 156-158 | 90 | 58 |
| 1s | C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₄ | 68.16 / 68.27 | 7.25 / 7.37 | 11.26 / 11.37 | 113-115 | 81 | 81 |
| 1t | C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₄ | 69.75 / 69.86 | 5.93 / 6.06 | 11.38 / 11.24 | 99-101 | 87 | 79 |

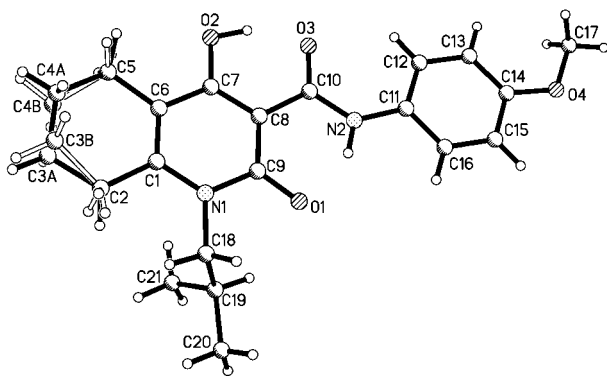
* Угнетение роста (в %) *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 в концентрации 6,25 мкг/мл.

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H N-R-амидов 4-гидрокси-1-изо-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1a-t)

| Соединение | Химические сдвиги, δ , м.д. (J, Гц)* | | | | | | | R |
|------------|---|---------------|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
| | 1-N-Изо-бутильный фрагмент | | | Гексагидрохинолиновое ядро | | | | |
| | NCH ₂ (2H, д, J = 7.3) | CH (1H, м) | (CH ₃) ₂ (6H, д, J = 6.7) | 8-CH ₂ (2H, м) | 5-CH ₂ (2H, м) | 7-CH ₂ (2H, м) | 6-CH ₂ (2H, м) | |
| 1a | 3.87 | 2.08 | 0.85 | 2.74 | 2.41 | 1.74 | 1.63 | 7.65 (1H, д.т, J = 11.6 и 2.1, 2'-H); 7.43 (1H, д, J = 7.9, 6'-H); 7.33 (1H, т.д, J = 8.6 и 1.5, 4'-H); 6.97 (1H, т.д, J = 7.9 и 2.1, 5'-H) |
| 1b | 3.85 | 2.10 | 0.82 | 2.72 | 2.41 | 1.78 | 1.62 | 7.68 (2H, д.д, J = 8.5 и 5.4, H-2',6'); 7.17 (2H, т, J = 8.5, H-3',5') |
| 1c | 3.83 | 2.10 | 0.88 | 2.71 | 2.40 | 1.77 | 1.65 | 7.99 (1H, с, H-2'); 7.49 (1H, д, J = 7.7, H-6'); 7.32 (2H, м, H-4',5') |
| 1d | 3.88 | 2.07 | 0.85 | 2.70 | 2.40 | 1.76 | 1.63 | 7.29 (2H, м, H-2' + H-5'); 7.11 (1H, д, J = 8.0, H-6'); 6.70 (1H, д, J = 8.0, H-4'); 3.78 (3H, с, OMe) |
| 1e | 3.86 | 2.09 | 0.86 | 2.72 | 2.40 | 1.75 | 1.64 | 7.55 (2H, д, J = 8.6, H-2',6'); 6.91 (2H, д, J = 8.7, H-3',5'); 3.76 (3H, с, OMe) |
| 1f | 3.85 | 2.08 | 0.88 | 2.74 | 2.42 | 1.76 | 1.65 | 8.35 (1H, д, J = 2.1, H-6'); 7.06 (2H, м, H-4' + H-3'); 3.90 (3H, с, OMe) |
| 1g | 3.87 | 2.09 | 0.87 | 2.74 | 2.42 | 1.77 | 1.65 | 7.56 (2H, д, J = 8.8, H-2',6'); 6.90 (2H, д, J = 8.8, H-3',5'); 4.00 (2H, к, J = 7.1, OCH ₂); 1.30 (3H, т, J = 7.1, Me) |
| 1h | 3.88 | 2.09 | 0.87 | 2.73 | 2.40 | 1.75 | 1.64 | 8.78 (1H, д, J = 1.5, 3'-H); 8.31 (1H, д, J = 4.5, 6'-H); 8.04 (1H, д, J = 8.0, 4'-H); 7.39 (1H, т, J = 6.5, 5'-H) |
| 1i | 3.87 | 2.10 | 0.86 | 2.74 | 2.41 | 1.76 | 1.64 | 8.50 (2H, д, J = 5.2, 3',5'-H); 7.59 (2H, д, J = 5.5, 2',6'-H) |
| 1j | 3.91 | 2.10 | 0.88 | 2.77 | 2.44 | 1.79 | 1.67 | 10.21 (1H, с, OH); 7.89 (1H, д, J = 4.4, 6'-H); 7.30 (1H, д, J = 7.6, 4'-H); 7.09 (1H, т, J = 6.4, 5'-H) |
| 1k | 3.89 | 2.12 | 0.87 | 2.75 | 2.42 | 1.76 | 1.65 | 7.57 (1H, д, J = 4.2, 4'-H); 7.33 (1H, д, J = 3.8, 5'-H) |
| 1l | 3.87 | 2.06 | 0.88 | 2.76 | 2.43 | 1.77 | 1.65 | 6.89 (1H, с, H-5'); 2.29 (3H, с, Me) |
| 1m | 3.84 | 2.03 | 0.82 | 2.73 | 2.41 | 1.74 | 1.61 | 7.20 (1H, с, H-4'); 2.34 (3H, с, Me) |
| 1n | 3.85 | 2.10 | 0.72 | 2.72 | 2.40 | 1.70 | 1.64 | 7.11 (1H, с, H-5'); 4.11 (2H, к, J = 7.0, OCH ₂); 3.70 (2H, с, CH ₂); 1.19 (3H, т, J = 7.0, Me) |
| 1o | 3.89 | 2.19 | 0.88 | 2.75 | 2.44 | См. R | 1.63 | 6.82 (1H, с, 5'-H); 2.00 (3H, с, γ -H-узловые адамантана); 1.88 (6H, с, δ -H-мостикивые адамантана); 1.73 (8H, м, 7-CH ₂ + β -H-мостикивые адамантана) |
| 1p | 3.87 | 2.08 | 0.89 | 2.71 | 2.39 | 1.74 | 1.61 | 7.99 (1H, д, J = 8.1, H-7'); 7.73 (1H, д, J = 8.0, H-4'); 7.43 (1H, т, J = 7.6, H-6'); 7.31 (1H, т, J = 7.8, H-5') |
| 1q | 3.89 | 2.06 | 0.90 | 2.76 | См. R | 1.75 | 1.62 | 8.10 (1H, д, J = 7.7, H-5'); 7.85 (1H, т, J = 7.9, H-7'); 7.64 (1H, д, J = 8.0, H-8'); 7.50 (1H, т, J = 7.5, H-6'); 2.40 (5H, м, 5-CH ₂ + Me) |
| 1r | 3.90 | 2.10 | 0.91 | См. R | 2.40 | См. R | См. R | 8.09 (1H, д, J = 7.8, H-5'); 7.82 (1H, т, J = 7.9, H-7'); 7.63 (1H, д, J = 8.1, H-8'); 7.49 (1H, т, J = 7.4, H-6'); 2.78 (4H, м, 8-CH ₂ + CH ₂ Pr); 1.70 (6H, м, 6,7-CH ₂ + CH ₂ Et); 1.34 (2H, м, CH ₂ Me); 0.79 (3H, т, J = 7.0, Me) |
| 1s | 3.91 | 2.11 | 0.92 | См. R | 2.42 | См. R | См. R | 8.08 (1H, д, J = 7.8, H-5'); 7.84 (1H, т, J = 7.7, H-7'); 7.66 (1H, д, J = 8.0, H-8'); 7.51 (1H, т, J = 7.5, H-6'); 2.77 (4H, м, 8-CH ₂ + CH ₂ -C ₅ H ₁₁); 1.72 (6H, м, 6,7-CH ₂ + CH ₂ -Bu); 1.26 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me), 0.80 (3H, т, J = 7.0, Me) |
| 1t | 3.90 | 2.10 | 0.90 | 2.78 | 2.40 | 1.77 | 1.61 | 8.10 (1H, д, J = 7.9, H-5'); 7.87 (1H, т, J = 7.8, H-7'); 7.69 (1H, д, J = 8.2, H-8'); 7.55 (1H, т, J = 7.4, H-6'); 7.18 (5H, м, Ph); 4.11 (2H, с, CH ₂ -Ph) |

* Сигналы протонов 4-ОН-групп проявляются синглетами в области 15.70-14.28 м.д.; протонов NH-групп амидных фрагментов - синглетами при 14.00-12.50 м.д.

Рис. Структура молекулы анилида **1e** с нумерацией атомов.

анилида **1e** (рис., табл. 3 и 4). В частности установлено, что пиридиновый цикл, карбонильная и гидроксильная группы этого соединения, а также неводородные атомы его 4-метоксифенилкарбамидного заместителя и атом C(18) лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å. Этому способствуют две сильные внутримолекулярные водородные связи O(2)—H(2O)...O(3) [H...O 1.59 Å, O—H...O 153°] и N(2)—H(2N)...O(1) [H...O 1.80 Å, N—H...O 148°], а также более слабая водородная связь C(12)—H(12)...O(3) [H...O 2.32 Å, C—H...O 121°]. Образование отмеченных сильных O—H...O и N—H...O водородных связей приводит к заметной поляризации сопряженной системы, что выражается в существенном удлинении связей O(1)—C(9) 1.249(2) Å, O(3)—C(10) 1.252(2) Å по сравнению с их средним значением [6] 1.210 Å, связей C(1)—C(6) 1.359(3) Å и C(7)—C(8) 1.386(3) Å (среднее значение 1.326 Å), а также укорочении связей O(2)—

C(7) 1.331(2) Å (1.362 Å), C(6)—C(7) 1.416(3) Å (1.455 Å) и C(8)—C(9) 1.429(3) Å (1.455 Å), что характерно для подобных систем.

Циклогексеновое кольцо гексагидрохинолинового фрагмента разупорядочено с равновероятной заселенностью по двум конформациям *полукресло* (параметры складчатости [7]: $S = 0.80$, $\Theta = 34.0^\circ$, $\Psi = 22.8^\circ$ для конформера **A** и $S = 0.89$, $\Theta = 35.5^\circ$, $\Psi = 25.0^\circ$ для конформера **B**). Отклонения атомов C(3) и C(4) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляет 0.31 и -0.46 Å соответственно в конформере **A** и -0.50 и 0.39 Å — в **B**.

Достаточно сильное отталкивание между заместителем при атоме N(1) и атомами бициклического ядра [укороченные внутримолекулярные контакты H(2a)...C(18) 2.64 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [8] 2.87 Å), H(2)...H(18b) 2.07 Å (2.34 Å), H(2c)...C(18) 2.63 Å (2.87 Å), H(2c)...H(18b) 1.93 Å (2.34 Å), H(18a)...O(1) 2.37 Å (2.46 Å), H(18b)...C(2) 2.44 Å (2.87 Å) и H(19)...C(9) 2.81 Å (2.87 Å)] приводит к удлинению связи N(1)—C(18) до 1.481(2) Å по сравнению с ее средним значением 1.469 Å. Алкильный заместитель расположен таким образом, что его *изо*-пропильный фрагмент практически перпендикулярен плоскости пиридинового цикла (торсионный угол

Таблица 4

Валентные углы (ω) в структуре анилида **1e**

| Валентный угол | ω , град. | Валентный угол | ω , град. |
|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| C(14)-O(4)-C(17) | 118.2(2) | C(1)-N(1)-C(9) | 122.5(2) |
| C(1)-N(1)-C(18) | 123.2(2) | C(9)-N(1)-C(18) | 114.3(2) |
| C(10)-N(2)-C(11) | 130.5(2) | C(6)-C(1)-N(1) | 120.4(2) |
| C(6)-C(1)-C(2) | 121.4(2) | N(1)-C(1)-C(2) | 118.2(2) |
| C(1)-C(2)-C(3A) | 115.7(3) | C(1)-C(2)-C(3B) | 109.4(3) |
| C(4A)-C(3A)-C(2) | 107.8(5) | C(3A)-C(4A)-C(5) | 111.5(5) |
| C(4B)-C(3B)-C(2) | 108.9(4) | C(5)-C(4B)-C(3B) | 104.0(4) |
| C(6)-C(5)-C(4B) | 113.5(3) | C(6)-C(5)-C(4A) | 110.8(4) |
| C(1)-C(6)-C(7) | 118.6(2) | C(1)-C(6)-C(5) | 122.7(2) |
| C(7)-C(6)-C(5) | 118.7(2) | O(2)-C(7)-C(8) | 120.7(2) |
| O(2)-C(7)-C(6) | 116.9(2) | C(8)-C(7)-C(6) | 122.3(2) |
| C(7)-C(8)-C(9) | 118.4(2) | C(7)-C(8)-C(10) | 119.4(2) |
| C(9)-C(8)-C(10) | 122.3(2) | O(1)-C(9)-N(1) | 118.3(2) |
| O(1)-C(9)-C(8) | 124.0(2) | N(1)-C(9)-C(8) | 117.7(2) |
| O(3)-C(10)-N(2) | 122.3(2) | O(3)-C(10)-C(8) | 120.3(2) |
| N(2)-C(10)-C(8) | 117.4(2) | C(12)-C(11)-C(16) | 118.6(2) |
| C(12)-C(11)-N(2) | 125.0(2) | C(16)-C(11)-N(2) | 116.4(2) |
| C(11)-C(12)-C(13) | 120.1(2) | C(14)-C(13)-C(12) | 120.9(2) |
| C(13)-C(14)-O(4) | 125.2(2) | C(13)-C(14)-C(15) | 119.4(2) |
| O(4)-C(14)-C(15) | 115.4(2) | C(16)-C(15)-C(14) | 119.8(2) |
| C(15)-C(16)-C(11) | 121.3(2) | N(1)-C(18)-C(19) | 113.2(2) |
| C(21)-C(19)-C(20) | 111.8(2) | C(21)-C(19)-C(18) | 113.1(2) |
| C(20)-C(19)-C(18) | 108.8(2) | | |

Таблица 3

Длины связей (l) в структуре анилида **1e**

| Связь | l, Å | Связь | l, Å |
|-------------|----------|-------------|----------|
| O(1)-C(9) | 1.249(2) | O(2)-C(7) | 1.331(2) |
| O(3)-C(10) | 1.252(2) | O(4)-C(14) | 1.373(2) |
| O(4)-C(17) | 1.419(3) | N(1)-C(1) | 1.388(2) |
| N(1)-C(9) | 1.395(2) | N(1)-C(18) | 1.481(2) |
| N(2)-C(10) | 1.332(2) | N(2)-C(11) | 1.417(2) |
| C(1)-C(6) | 1.359(3) | C(1)-C(2) | 1.503(3) |
| C(2)-C(3A) | 1.524(4) | C(2)-C(3B) | 1.549(4) |
| C(3A)-C(4A) | 1.521(4) | C(4A)-C(5) | 1.537(4) |
| C(3B)-C(4B) | 1.532(4) | C(4B)-C(5) | 1.531(4) |
| C(5)-C(6) | 1.507(3) | C(6)-C(7) | 1.416(3) |
| C(7)-C(8) | 1.386(3) | C(8)-C(9) | 1.429(3) |
| C(8)-C(10) | 1.471(3) | C(11)-C(12) | 1.381(3) |
| C(11)-C(16) | 1.383(3) | C(12)-C(13) | 1.389(3) |
| C(13)-C(14) | 1.366(3) | C(14)-C(15) | 1.385(3) |
| C(15)-C(16) | 1.373(3) | C(18)-C(19) | 1.522(3) |
| C(19)-C(21) | 1.503(3) | C(19)-C(20) | 1.521(3) |

C(1)—N(1)—C(18)—C(19) 105.6(2)°, которая развернута так, что связь C(19)—H(19) находится в +*sc*-ориентации относительно связи N(1)—C(18) [торсионный угол N(1)—C(18)—C(19)—H(19) 58°]. Копланарность метоксигруппы относительно плоскости ароматического цикла приводит к тому, что заметное отталкивание между атомами метильной группы и атомами цикла [укороченные внутримолекулярные контакты H(13)...C(17) 2.54 Å (2.87 Å), H(13)...H(17b) 2.30 Å (2.34 Å), H(17a)...C(13) 2.80 Å (2.87 Å) и H(17b)...C(13) 2.75 Å (2.87 Å)] компенсируется увеличением валентного угла C(13)—C(14)—O(4) до 125.2(2)°.

В кристалле между молекулами анилида **1e** обнаружена C—H... π межмолекулярная водородная связь [C(4a)—H(4aa)...C(12)' (π) (2—*x*, 1—*y*, —*z*) H... π 2.81 Å C—H... π 132°] и межмолекулярный укороченный контакт H(13)...H(20)' (2—*x*, 2—*y*, —*z*) 2.29 Å (2.34 Å).

Биологическая активность синтезированных соединений изучена радиометрическим методом [9, 10] в рамках международной программы ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility). При этом удалось установить, что противотуберкулезные свойства 1-*изо*-бутилзамещенных N-R-амидов **1a-t** (табл. 1) оказались заметно выше, чем у изученных до настоящего времени аналогов с другими 1-N-алкильными заместителями в 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолоновом ядре [1-5]. Наиболее активное соединение в этой серии — *мета*-фторанилид **1a** — в концентрации 6,25 мкг/мл способно ингибировать размножение *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* ATCC 27294 на 92% и по этому показателю согласно с принятыми в ТААСФ критериями [11] переведено на следующий этап микробиологического скрининга. Ранее уже неоднократно отмечался тот факт, что 4-замещенные анилиды 4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновых кислот (точно так же, как и их негидрированные аналоги [12, 13]) антимикобактериальными свойствами не обладают. Тем не менее, *пара*-фторанилид **1b** неожиданно проявил активность практически на уровне своего *мета*-изомера **1a**. Отдельного внимания заслуживает также и неожиданно высокая активность 2-R-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил-амидов **1r-t**, хотя с предыдущих исследований хорошо известна абсолютная нечувствительность микобактерий туберкулеза к 3-N-ацильным производным этих гетариламинов (по крайней мере, к соответствующим амидам 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [14]).

На втором этапе микробиологических испытаний установлено, что действительная минимальная ингибирующая концентрация (МИК) *мета*-фторанилида **1a** составляет всего лишь 0,78 мкг/мл, что стало весомым аргументом для продолжения биологических исследований этого вещества.

Токсичность любого химического соединения является одним из основных критериев при его

отборе в качестве потенциального лекарственного средства. Учитывая данное обстоятельство, программа ТААСФ предусматривает обязательное определение цитотоксичности (IC₅₀) всех веществ, преодолевших предыдущие этапы скрининга. Испытания проводятся при концентрациях, десятикратно превышающих МИК по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*. Для удобства результаты представляются в виде индекса селективности (SI), который определяется как отношение IC₅₀ к МИК. Удовлетворительными обычно считаются вещества, SI которых составляет не менее 10 [11]. Для *мета*-фторанилида **1a** найдено: IC₅₀ > 62,5 мкг/кг, SI > 80,1, т.е. он успешно прошел и этот тест.

Таким образом, по результатам проведенного микробиологического скрининга из всей серии синтезированных нами N-R-амидов 4-гидрокси-1-*изо*-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты отобрано только одно соединение — *мета*-фторанилид **1a**, который продемонстрировал высокую противотуберкулезную активность при низкой цитотоксичности, благодаря чему представляет интерес для дальнейших исследований уже в опытах *in vivo*.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений зарегистрированы на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель DMSO-d₆, внутренний стандарт — ТМС. Амидирование этилового эфира 4-гидрокси-1-*изо*-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**) анилинами и гетариламинами осуществлено по методике работы [2]. В синтезе использованы коммерческие этиловый эфир циклогексанон-2-карбоновой кислоты, *изо*-бутиламин и этоксималонилхлорид фирмы "Fluka".

Этиловый эфир 4-гидрокси-1-*изо*-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2). Смесь 17,02 г (0,1 Моль) этилового эфира циклогексанон-2-карбоновой кислоты (**3**) и 12,92 мл (0,13 Моль) *изо*-бутиламина интенсивно перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Затем реакционную смесь подогревают до 50°C, продолжая перемешивание еще в течение 5 ч, после чего избыток *изо*-бутиламина удаляют. Остаток растворяют в 200 мл CH₂Cl₂. Отгоняют около 50 мл растворителя, одновременно удаляя в виде азеотропа образовавшуюся в процессе реакции циклогексанона **3** с *изо*-бутиламином воду. К полученному таким образом раствору енамина **4** в CH₂Cl₂ прибавляют сначала 14 мл (0,1 Моль) триэтиламина, а затем при перемешивании и охлаждении 15,05 г (0,1 Моль) этоксималонилхлорида. Через 5-6 ч к реакционной смеси прибавляют 300 мл холодной воды и тщательно перемешивают. Органический слой отделяют, сушат над безводным CaCl₂. Растворитель отгоняют в конце при пониженном давлении. К остатку (амидоэфир **5**) прибавляют раствор этилата натрия [из

4,6 г (0,2 Моль) металлического натрия и 150 мл абсолютного этилового спирта], нагревают до кипения и оставляют на 3 ч при комнатной температуре. Прибавляют 500 мл холодной воды, подкисляют HCl до pH 4. Выделившийся осадок эфира **2** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход — 22,3 г (76%). Т.пл. — 79–81°C (диэтиловый эфир). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., (J , Гц): 13.28 (1H, с, OH); 4.29 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 3.76 (2H, д, $J = 7.2$, NCH_2); 2.77 (2H, м, 8- CH_2); 2.38 (2H, м, 5- CH_2); 2.05 (1H, м, CH); 1.73 (2H, м, 7- CH_2); 1.60 (2H, м, 6- CH_2); 1.26 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 0.82 (6H, д, $J = 6.8$, 2CH_3). Найдено, %: С 65.42; Н 7.79; N 4.85. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 65.51; Н 7.90; N 4.77.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы анилида **1e** моноклинные (ДМФА), при 20°C $a = 9.2997(9)$, $b = 8.9192(6)$, $c = 23.425(2)$ Å, $\beta = 90.622(7)^\circ$, $V = 1942.9(3)$ Å³, $M_r = 370.44$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/n$, $d_{\text{выч}} = 1,266$ г/см³, μ (MoK α) = 0,088 мм⁻¹, $F(000) = 792$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 14745 отражений (3406 независимых, $R_{\text{int}} = 0.049$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [15]. При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей в разупорядоченном фрагменте ($\text{Csp}^3\text{—Csp}^3$ 1.54 Å). Положения атомов водорода выявлены

из разностного синтеза электронной плотности (в разупорядоченном фрагменте рассчитаны геометрически) и уточнены по модели “наездника” с $U_{\text{изо}} = n U_{\text{экви}} (n = 1.5$ для метильных групп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Атомы водорода, участвующие в образовании сильных O—H...O и N—H...O водородных связей, уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.127$ по 3370 отражениям ($R_1 = 0.052$ по 2137 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.975$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных — депонент №CCDC 756718. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

Выводы

1. По разработанному методу синтезирована серия новых амидированных производных 4-гидрокси-1-изо-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохиолин-3-карбоновой кислоты, строение которых подтверждено спектрами ЯМР ^1H , а на одном из примеров еще и рентгеноструктурным анализом.

2. Микробиологическое тестирование позволило выявить в изучаемом ряду соединений и рекомендовать для *in vivo* исследований вещества с высокой противотуберкулезной активностью и низкой цитотоксичностью.

Литература

1. Українець І.В., Сидоренко Л.В., Горохова О.В. та ін. // Вісник фармації. — 2004. — №2 (38). — С. 7-12.
2. Ukrainets I.V., Kolesnik E.V., Sidorenko L.V. et al. // Chem. Heterocycl. Comp. — 2006. — Vol. 42, №6. — P. 765-775.
3. Ukrainets I.V., Kolesnik E.V., Sidorenko L.V. et al. // Chem. Heterocycl. Comp. — 2007. — Vol. 43, №3. — P. 326-333.
4. Українець І.В., Березнякова Н.Л., Колесник Е.В., Туров А.В. // ЖОФХ. — 2007. — Т. 5, вып. 1 (17). — С. 32-38.
5. Сидоренко Л.В., Колесник О.В., Українець І.В., Безуглий П.О. // Вісник фармації. — 2007. — №4 (52). — С. 9-12.
6. Burgi H.-B., Dunitz J.D. Structure correlation. — Weinheim:VCH, 1994. — Vol. 2. — P. 741-784.
7. Zefirov N.S., Palyulin V.A., Dashevskaya E.E. // J. Phys. Org. Chem. — 1990. — Vol. 3, №3. — P. 147-158.
8. Зефіров Ю.В. // Кристаллографія. — 1997. — Т. 42, №5. — С. 936-958.
9. 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 et al. — Washington D.C.: ASM Press, 1995. — P. 1385-1404.
10. 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. V.Lorian. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.
11. <http://www.taacf.org/>.
12. Джарадат Нидаль Амин. Синтез потенциальных противотуберкулезных средств на основе гидразидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихиолин-3-карбоновых кислот: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2000. — 125 с.
13. Таран К.А. Синтез, хімічні та біологічні властивості анілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохіолин-3-карбонових кислот і їх структурних аналогів: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2002. — 140 с.
14. Абдель Насер Дакках. Синтез, строение и противотуберкулезная активность фторзамещенных амидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихиолин-3-карбоновых кислот: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2003. — 129 с.
15. Sheldrick G.M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. — University of Göttingen. — Germany, 1998. — Rev. 5.1.

Надійшла до редакції 22.10.2010 р.

Авторы выражают благодарность Национальному институту аллергии и инфекционных заболеваний США за изучение противотуберкулезных свойств синтезированных нами соединений (контракт №01-AI-45 246).