

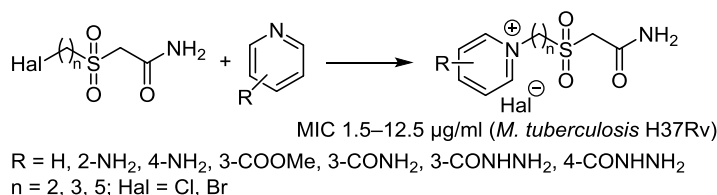
Синтез и антимикобактериальная активность пиридиновых соединений с сульфонилацетамидным фрагментом в *N*-алкильной цепи

Марина М. Шулаева^{1*}, Марионелла А. Кравченко², Вячеслав Э. Семенов¹

¹ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: mshulaeva@iopc.ru

² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России, ул. 22-го Партсъезда, 50, Екатеринбург 620039, Россия; e-mail: urniif@urniif.ru

Поступило 21.05.2018
Принято 29.06.2018



Кватернизацией пиридинов, содержащих аминный, амидный или гидразидный заместитель, (ω -галогеналкил)сульфонилацетамидами получены новые пиридиновые соединения, обладающие туберкулостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза штамма H37Rv.

Ключевые слова: карбамоилметилсульфонильная группа, пиридиновые соединения, сульфонилацетамиды, кватернизация, противотуберкулезная активность.

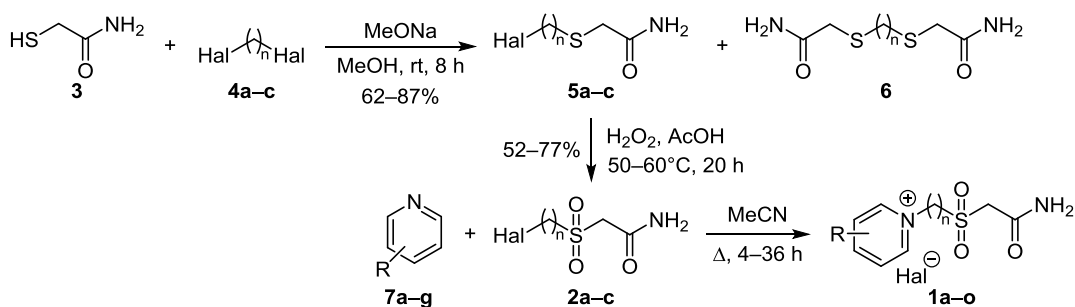
Широкое применение солей пиридиния связано с большим разнообразием их полезных свойств. Как катионные поверхностно-активные вещества они применяются в качестве ингибиторов коррозии, эмульгаторов, детергентов, антистатиков, межфазных катализаторов, электролитов; используются в процессах экстракции, полимеризации, водоочистки, флотации.¹ Соли *N*-алкилпиридиния используются в органическом синтезе в качестве реагентов для получения различных классов веществ, в частности фенацилидов, которые могут вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения и другие типы конденсаций.^{2,3} Благодаря способности влиять на проницаемость биологических мембран, соли *N*-алкилпиридиния перспективны для разработки новых лекарственных средств, биосенсоров, в качестве переносчиков генетического материала⁴ в геномной инженерии.

Соли *N*-алкилпиридиния демонстрируют широкий спектр биологической активности, прежде всего высокую антимикробную активность в отношении различных микроорганизмов, в том числе в отношении микобактерий туберкулеза.^{5–10} Пиридиновые соединения,

содержащие стероидные фрагменты, обладают высокой антимикобактериальной активностью с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) 0.4 мкг/мл.⁵ Поскольку поиск новых противотуберкулезных соединений остается актуальной задачей, в особенности из-за появления новых высокорезистентных штаммов микобактерий,¹¹ целенаправленный синтез новых производных пиридина, в том числе солей пиридиния, и исследование их антимикобактериальной активности являются перспективными.

Известно, что соединения, содержащие карбамоилметилсульфонильный фрагмент, в частности *n*-октилсульфонилацетамид, обладают антимикобактериальными свойствами, не оказывая при этом антимикробного действия на другие микроорганизмы.^{12–14} Эти соединения были синтезированы как потенциальные ингибиторы β -кетоацилсинтазы – фермента биосинтеза жирных кислот в микобактериях. Ранее мы сообщали о синтезе обладающих туберкулостатической активностью изоциануратных производных, содержащих в *N*-алкильных цепях терминальные карбамоилметилсульфонильные фрагменты.^{15,16} Мы предположили, что

Схема 1



2, 5 a $n = 2$, Hal = Cl; **b** $n = 3$, Hal = Cl; **c** $n = 5$, Hal = Br; **4, 6** $n = 2, 3, 5$
7 a R = H, **b** R = 4-NH₂, **c** R = 2-NH₂, **d** R = 3-COOMe, **e** R = 3-CONH₂, **f** R = 3-CONHNH₂, **g** R = 4-CONHNH₂

замена изоциануратного фрагмента на пиридиновый может привести к новым соединениям с широким спектром антимикробной активности, в том числе по отношению к микобактериям туберкулеза. В настоящей работе мы синтезировали ряд солей пиридиния **1**, содержащих в *N*-алкильной цепи карбамоилметилсульфонильный фрагмент, с варьируемыми длиной *N*-метиленовой цепи и заместителями в пиридиновом цикле.

Для синтеза соединений **1** ключевыми исходными являются амиды (ω -галогеналкил)сульфонилацетамидной кислоты **2**, которые мы получали взаимодействием амида тиогликолевой кислоты (**3**) с α, ω -дигалогеналканами **4a–c** с последующим окислением образующихся ω -галогеналкилсульфидов **5a–c** (схема 1). В реакциях алкилирования тиогликоламида (**3**) образуется значительное количество α, ω -бис(карбамоилметилсульфанил)алканов **6**,¹⁷ во избежание их образования необходимо использовать большой избыток α, ω -дигалогеналканов **4a–c**. Следует также отметить, что превышение оптимальной температуры реакции при окислении ω -галогенсульфидов **5a–c** значительно снижает выходы сульфонов **2a–c**.

Сульфонилацетамиды **2a–c** вводились в реакции с различными производными пиридина **7a–g**, в результате чего получен ряд солей пиридиния **1a–o** (табл. 1). Как и следовало ожидать, алкилирующая способность ω -хлоралкилсульфонов **2a–c** в реакции с пиридином резко падает с увеличением числа метиленовых групп с 2 до 3 и возрастает при замене атома хлора на атом брома. Так, при кипячении пиридина (**7a**) и 3-хлорпропилсульфона **2b** в ацетонитриле в течение 39 ч выход соли пиридиния **1b** составил всего 8%, тогда как в аналогичной реакции с 2-хлорэтилсульфоном **2a** уже через 4 ч выход соли пиридиния **1a** составил 45%, а в реакции с 5-бромпентилсульфоном **2c** через 11 ч соединение **1c** получено с выходом 59%.

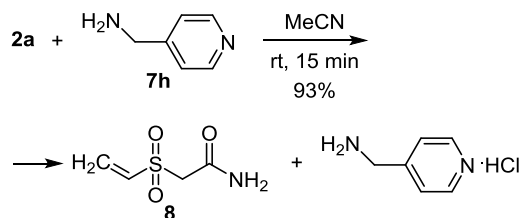
Аминопиридины **7b, c** алкилируются по кольцевому атому азота, образуя кристаллические соли с хорошими выходами (табл. 1). При взаимодействии 4-аминометилпиридина (**7h**) с 2-хлорэтилсульфоном **2a** соответствующая соль пиридиния не образуется, а происходит уже при комнатной температуре элиминирование HCl с образованием 2-(винилсульфонил)ацетамида (**8**) (схема 2).

Наличие карбонильных электроноакцепторных заместителей при пиридиновом цикле затрудняет кватерни-

Таблица 1. Структуры, выходы и туберкулостатическая активность пиридиновых солей **1a–o**

Соединение	R	n	Hal	Время реакции, ч	Выход, %	МИК, мкг/мл
1a	H	2	Cl	4	45	6.2
1b	H	3	Cl	39	8	12.5
1c	H	5	Br	11	59	12.5
1d	4-NH ₂	2	Cl	4	96	12.5
1e	4-NH ₂	3	Cl	10	16	12.5
1f	4-NH ₂	5	Br	10	81	12.5
1g	2-NH ₂	2	Cl	5	89	12.5
1h	2-NH ₂	5	Br	12	67	Не определено
1i	3-COOMe	5	Br	18	39	Не определено
1j	3-C(O)NH ₂	2	Cl	17	37	3.1
1k	3-C(O)NH ₂	5	Br	18	42	12.5
1l	3-C(O)NHNH ₂	2	Cl	22	50	12.5
1m	3-C(O)NHNH ₂	5	Br	22	52	1.5
1n	4-C(O)NHNH ₂	2	Cl	22	32	1.5
1o	4-C(O)NHNH ₂	5	Br	21	43	12.5
Изониазид (7g)	4-CONHNH ₂	–	–	–	–	0.1

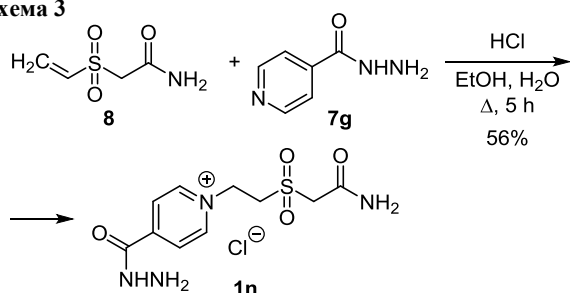
Схема 2



зацию кольцевого атома N, при кипячении изониазида (**7g**) с 2-хлорэтилсульфоном **2a** в течение 22 ч выход соли **1n** составил всего 32 % (табл. 1).

Соединение **1n** получали также альтернативным способом – взаимодействием винилсульфона **8** с изониазидом (**7g**) в присутствии соляной кислоты¹⁸ (схема 3), в этих условиях при значительном уменьшении времени реакции (до 5 ч) выход пиридиновой соли **1n** составил 56%.

Схема 3



Все полученные соли пиридиния **1**, кроме соли **1i**, представляют собой кристаллы, хорошо растворимые в воде.

Был проведен скрининг антитуберкулезной активности *in vitro* синтезированных соединений **1a–g,j–o** в отношении лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv (табл. 1). Все исследованные пиридиниевые соли проявили туберкулостатическую активность, значения МИК варьируются от 1.5 до 12.5 мкг/мл. Прежде всего следует отметить снижение туберкулостатической активности пиридиниевых солей **1n,o**, по сравнению с изониазидом (**7g**). При наличии β-карбамоилметилсульфонильной группы в *N*-алкильной цепи пиридиниевые соли **1a,j,n** проявили туберкулостатическую активность со значениями МИК 6.2, 3.1 и 1.5 мкг/мл соответственно. Увеличение длины метиленовой цепи привело к снижению значения МИК до 12.5 мкг/мл (соединения **1b,c,k,o**, табл. 1). Однако при наличии в *meta*-положении пиридиниевого цикла гидразидного заместителя наблюдалась противоположная тенденция, а именно возрастание активности при увеличении длины метиленового спейсера: для соли **1l** с двумя метиленовыми группами МИК составила 12.5 мкг/мл, а для соли **1m** с пятью метиленовыми группами – 1.5 мкг/мл. Наличие аминогруппы в пиридиниевом цикле способствовало увеличению значений МИК до 12.5 мкг/мл у соединений **1d,g**, по сравнению с соединением **1a**, содержащим незамещенный пиридиниевый фрагмент (МИК 6.2 мкг/мл). Наличие амидного или гидразидного заместителя в пиридиниевом цикле в целом способствовало увеличению туберкулостатической активности соответствующих соединений (табл. 1). Максимальную активность с МИК 1.5 мкг/мл проявили соединения **1m,n**, содержащие гидразидные заместители при пиридиниевом цикле.

Таким образом, нами получены новые пиридиниевые соединения, содержащие в качестве фармакофорного фрагмента карбамоилметилсульфонильную группу в *N*-алкильной цепи и проявляющие туберкулостатическую активность в отношении микобактерий туберкулеза H37Rv с МИК 1.5–12.5 мкг/мл. Активность полученных соединений зависит как от длины метиленового спейсера, так и от заместителей в пиридиниевом цикле.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-600 (600 и 150 МГц соответственно) или Bruker MSL-400 (400 и 100 МГц соответственно) в

ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. При отнесении сигналов спектра ЯМР ^{13}C использованы данные спектров известных родственных соединений.¹⁹ Масс-спектры MALDI-TOF зарегистрированы на приборе Ultraflex III (Bruker), металлическая мишень, матрица – *p*-нитроанилин; условия регистрации масс-спектра: лазер Nd:YAG, λ 355 нм, линейный режим без накопления масс-спектров. Содержание С, Н, N определено на анализаторе CHN-3, галогенов – по методу Шенигера, серы – пиролизом в токе кислорода. Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius.

Получение 2-[(ω-галогеналкил)сульфанил]ацетамидов 5a–c (общая методика). К метилату натрия, полученному из 2.3 г (0.1 моль) натрия в 100 мл MeOH, прикапывают раствор 9 г (0.1 моль) амида меркаптоуксусной кислоты (**3**) в 100 мл MeOH. Полученный раствор тиолата медленно прикапывают в колбу с 0.2 моль α,ω-дигалогеналкана **4a–c**, поддерживая температуру 15–20 °С, перемешивают в течение 8 ч, фильтруют от осадка, фильтрат упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют 100 мл EtOAc, через сутки фильтруют и фильтрат упаривают.

2-[(Хлорэтил)сульфанил]ацетамид (5a)²⁰ получают из 1-бром-2-хлорэтана (**4a**). Выход 9.5 г (62%), густое прозрачное масло, кристаллизующееся при стоянии, т. пл. 60–61 °С (Et₂O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.94 (2H, т, *J* = 7.6, CH₂S); 3.13 (2H, с, CH₂CO); 3.78 (2H, т, *J* = 7.6, CH₂Cl); 7.03 (1H, с) и 7.46 (1H, с, NH₂). Найдено, %: С 31.22; Н 5.18; Cl 23.06; N 9.08; S 20.83. C₄H₈ClNOS. Вычислено, %: С 31.27; Н 5.25; Cl 23.08; N 9.12; S 20.87.

2-[(3-Хлорпропил)сульфанил]ацетамид (5b) получают из 1-бром-3-хлорпропана (**4b**). Выход 11.7 г (70%), густое прозрачное масло, кристаллизующееся при стоянии, т. пл. 68–69 °С (Et₂O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.97–2.01 (2H, м, CH₂); 2.68 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂S); 3.07 (2H, с, CH₂CO); 3.71 (2H, т, *J* = 6.4, CH₂Cl); 6.98 (1H, с) и 7.42 (1H, с, NH₂). Найдено, %: С 35.78; Н 5.97; Cl 21.08; N 8.32; S 19.10. C₅H₁₀ClNOS. Вычислено, %: С 35.82; Н 6.01; Cl 21.15; N 8.35; S 19.13.

2-[(5-Бромпентил)сульфанил]ацетамид (5c) получают из 1,5-дибромпентана (**4c**). Выход 20.9 г (87%), густое прозрачное масло, кристаллизующееся при стоянии, т. пл. 83–84 °С (Et₂O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.43–1.49 (2H, м, CH₂); 1.53–1.60 (2H, м, CH₂); 1.77–1.84 (2H, м, CH₂); 2.56 (2H, т, *J* = 7.2, CH₂S); 3.05 (2H, с, CH₂CO); 3.53 (2H, т, *J* = 6.7, CH₂Br); 6.97 (1H, с) и 7.39 (1H, с, NH₂). Найдено, %: С 34.98; Н 5.82; Br 33.21; N 5.79; S 13.30. C₇H₁₄BrNOS. Вычислено, %: С 35.01; Н 5.88; Br 33.27; N 5.83; S 13.35.

Получение 2-[(ω-галогеналкил)сульфонил]ацетамидов 2a–c (общая методика). К раствору 0.05 моль 2-[(ω-галогеналкил)сульфанил]ацетамида **5a–c** в 100 мл ледяной уксусной кислоты прикапывают 12.3 мл (0.12 моль) 35% H₂O₂ таким образом, чтобы температура реакционной смеси не превышала 60 °С, нагревают при 55–60 °С в течение 20 ч. Охлаждают,

фильтруют, упаривают при пониженном давлении (не досуха). К остатку добавляют 100 мл смеси Et₂O–MeOH, 10:1, осадок растирают и отфильтровывают.

2-[(2-Хлорэтил)сульфонил]ацетамид (2a)²¹ получают из 9.27 г (0.06 моль) 2-[(2-хлорэтил)сульфанил]ацетамида (**5a**). Выход 8.17 г (73%), белые кристаллы, т. пл. 126–127 °С. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.81 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂SO₂); 3.97 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂Cl); 4.12 (2H, с, CH₂CO); 7.50 (1H, с) и 7.77 (1H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 36.6 (ClCH₂); 55.2 (CH₂SO₂); 59.1 (SO₂CH₂CO); 164.1 (C=O). Найдено, %: С 25.83; Н 4.31; Cl 19.06; N 7.52; S 17.28. C₄H₈ClNO₃S. Вычислено, %: С 25.88; Н 4.34; Cl 19.10; N 7.55; S 17.27.

2-[(3-Хлорпропил)сульфонил]ацетамид (2b) получают из 8.38 г (0.05 моль) 2-[(3-хлорпропил)сульфанил]ацетамида (**5b**). Выход 5.14 г (52%), белые кристаллы, т. пл. 114–115 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.15–2.22 (2H, м, CH₂); 3.42 (2H, т, *J* = 7.7, CH₂SO₂); 3.77 (2H, т, *J* = 6.5, CH₂Cl); 4.07 (2H, с, CH₂CO); 7.45 (1H, с) и 7.74 (1H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ, м. д.: 21.2 (CH₂); 35.7 (ClCH₂); 52.5 (CH₂SO₂); 58.2 (SO₂CH₂CO); 163.8 (C=O). Найдено, %: С 30.02; Н 4.98; Cl 17.67; N 6.92; S 16.02. C₅H₁₀ClNO₃S. Вычислено, %: С 30.08; Н 5.05; Cl 17.76; N 7.02; S 16.06.

2-[(5-Бромпентил)сульфонил]ацетамид (2c) получают из 8.14 г (0.033 моль) 2-[(5-бромпентил)сульфанил]ацетамида (**5c**). Выход 7.11 г (77%), белые кристаллы, т. пл. 112–113 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.48–1.55 (2H, м, CH₂); 1.70–1.78 (2H, м, CH₂); 1.81–1.88 (2H, м, CH₂); 3.28 (2H, т, *J* = 7.9, CH₂SO₂); 3.54 (2H, т, *J* = 6.7, CH₂Br); 4.00 (2H, с, CH₂CO); 7.43 (1H, с) и 7.72 (1H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ, м. д.: 20.8 (CH₂); 26.8 (CH₂); 32.1 (CH₂); 35.1 (CH₂); 52.8 (CH₂SO₂); 58.2 (SO₂CH₂CO); 164.2 (C=O). Найдено, %: С 30.82; Н 5.14; Br 29.28; N 5.09; S 11.73. C₇H₁₄BrNO₃S. Вычислено, %: С 30.89; Н 5.18; Br 29.36; N 5.15; S 11.78.

Получение галогенидов 1-[ω-(карбаомилметилсульфонил)алкил]пиридиния 1a–o (общая методика). Эквивалентные количества 2-[(ω-галогенэтил)сульфонил]ацетамида **2a–c** и пиридина (**7a**) или его производного **7b–g** кипятят в 40–50 мл безводного MeCN в течение 4–36 ч. Выпавший осадок фильтруют, промывают безводным MeCN.

Хлорид 1-[2-(карбаомилметилсульфонил)этил]пиридиния (1a) получают из 0.43 г (5.5 ммоль) пиридина (**7a**) и 1.02 г (5.5 ммоль) 2-[(2-хлорэтил)сульфонил]ацетамида (**2a**), время кипячения 4 ч. Выход 0.65 г (45%), белые кристаллы, т. пл. 197–199 °С. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.19 (2H, т, *J* = 6.4, CH₂SO₂); 4.32 (2H, с, CH₂CO); 5.21 (2H, т, *J* = 6.4, CH₂N⁺); 7.56 (1H, с) и 7.98 (1H, с, NH₂); 8.20 (2H, т, *J* = 7.2, H-3,5 Py); 8.65 (1H, т, *J* = 7.7, H-4 Py); 9.21 (2H, д, *J* = 5.6, H-2,6 Py). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ, м. д.: 53.0 (CH₂SO₂); 54.2 (SO₂CH₂CO); 58.9 (CH₂N⁺); 128.3 (C-3,5 Py); 146.0 (C-4 Py); 146.8 (C-2,6 Py); 163.9 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 229 [M–Cl]⁺. Найдено, %: С 40.72; Н

4.89; Cl 13.32; N 10.54; S 12.01. C₉H₁₃ClN₂O₃S. Вычислено, %: С 40.83; Н 4.95; Cl 13.39; N 10.58; S 12.11.

Хлорид 1-[3-(карбаомилметилсульфонил)пропил]пиридиния (1b) получают из 0.4 г (5.0 ммоль) пиридина (**7a**) и 1.0 г (5.0 ммоль) 2-[(3-хлорпропил)сульфонил]ацетамида (**2b**), время кипячения 40 ч. Выход 0.11 г (8%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 200–201 °С. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.43–2.47 (2H, м, CH₂); 3.40 (2H, т, *J* = 7.3, CH₂SO₂); 4.12 (2H, с, CH₂CO); 4.78 (2H, т, *J* = 7.3, CH₂N⁺); 7.46 (1H, с) и 7.95 (1H, с, NH₂); 8.18 (2H, т, *J* = 7.1, H-3,5 Py); 8.63 (1H, т, *J* = 7.9, H-4 Py); 9.15 (2H, д, *J* = 5.9, H-2,6 Py). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 23.5 (CH₂); 50.4 (CH₂SO₂); 53.4 (SO₂CH₂CO); 59.7 (CH₂N⁺); 128.4 (C-3,5 Py); 145.5 (C-4 Py); 146.3 (C-2,6 Py); 164.1 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 243 [M–Cl]⁺. Найдено, %: С 42.93; Н 5.38; Cl 12.65; N 10.02; S 11.41. C₁₀H₁₅ClN₂O₃S. Вычислено, %: С 43.09; Н 5.42; Cl 12.72; N 10.05; S 11.50.

Бромид 1-[5-(карбаомилметилсульфонил)пентил]пиридиния (1c) получают из 0.4 г (5.0 ммоль) пиридина (**7a**) и 1.36 г (5.0 ммоль) 2-[(5-бромпентил)сульфонил]ацетамида (**2c**), время кипячения 11 ч. Выход 1.04 г (59%), белые кристаллы, т. пл. 129–130 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.39–1.46 (2H, м, CH₂); 1.74–1.81 (2H, м, CH₂); 1.94–2.01 (2H, м, CH₂); 3.27 (2H, т, *J* = 7.9, CH₂SO₂); 4.02 (2H, с, CH₂CO); 4.65 (2H, т, *J* = 7.4, CH₂N⁺); 7.44 (1H) и 7.78 (1H, с, NH₂); 8.18 (2H, т, *J* = 7.1, H-3,5 Py); 8.62 (1H, т, *J* = 7.8, H-4 Py); 9.13 (2H, д, *J* = 5.7, H-2,6 Py). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 21.1 (CH₂); 24.6 (CH₂); 30.6 (CH₂); 52.8 (CH₂SO₂); 58.3 (SO₂CH₂CO); 60.8 (CH₂N⁺); 128.6 (C-3,5 Py); 145.3 (C-4 Py); 146.0 (C-2,6 Py); 164.3 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 271 [M–Br]⁺. Найдено, %: С 40.97; Н 5.42; Br 22.68; N 9.94; S 9.11. C₁₂H₁₉BrN₂O₃S. Вычислено, %: С 41.03; Н 5.45; Br 22.75; N 7.98; S 9.13.

Хлорид 4-амино-1-[2-(карбаомилметилсульфонил)этил]пиридиния (1d) получают из 0.47 г (5.0 ммоль) 4-аминопиридина (**7b**) и 0.93 г (5.0 ммоль) 2-[(2-хлорэтил)сульфонил]ацетамида (**2a**), время кипячения 4 ч. Выход 1.32 г (95%), белые кристаллы, т. пл. 208–209 °С. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.94 (2H, т, *J* = 6.2, CH₂SO₂); 4.22 (2H, с, CH₂CO); 4.66 (2H, т, *J* = 6.2, CH₂N⁺); 6.85 (2H, д, *J* = 7.1, H-3,5 Py); 7.53 (1H, с) и 7.92 (1H, с, NH₂); 8.22 (2H, д, *J* = 7.1, H-2,6 Py); 8.29 (2H, с, 4-NH₂ Py). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ, м. д.: 50.4 (CH₂SO₂); 53.0 (SO₂CH₂CO); 58.9 (CH₂N⁺); 109.7 (C-3,5 Py); 143.7 (C-2,6 Py); 159.4 (C-1 Py); 164.0 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 244 [M–Cl]⁺. Найдено, %: С 38.61; Н 4.98; Cl 12.63; N 14.97; S 11.41. C₉H₁₄ClN₂O₃S. Вычислено, %: С 38.64; Н 5.04; Cl 12.67; N 15.02; S 11.46.

Хлорид 4-амино-1-[3-(карбаомилметилсульфонил)пропил]пиридиния (1e) получают из 0.47 г (5.0 ммоль) 4-аминопиридина (**7b**) и 1.0 г (5.0 ммоль) 2-[(3-хлорпропил)сульфонил]ацетамида (**2b**), время кипячения 10 ч. Выход 0.24 г (16%), белые кристаллы, т. пл. 213–

214 °С. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.22–2.26 (2H, м, CH_2); 3.33 (2H, т, $J = 7.9$, CH_2SO_2); 4.11 (2H, с, CH_2CO); 4.26 (2H, т, $J = 7.1$, CH_2N^+); 6.89 (2H, д, $J = 6.5$, H-3,5 Py); 7.46 (1H, с) и 7.92 (1H, с, NH_2); 8.20 (2H, д, $J = 6.5$, H-2,6 Py); 8.34 (2H, уш. с, 4- NH_2 Py). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 23.4 (CH_2); 49.9 (CH_2SO_2); 55.6 ($\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 58.3 (CH_2N^+); 110.0 (C-3,5 Py); 143.3 (C-2,6 Py); 159.3 (C-1 Py); 164.2 (C=O). Масс-спектр, m/z : 258 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. Найдено, %: C 40.85; H 5.47; Cl 12.04; N 14.24; S 10.88. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 40.88; H 5.49; Cl 12.07; N 14.30; S 10.92.

Бромид 4-амино-1-[5-(карбаомилметилсульфонил)пентил]пиридиния (1f) получают из 0.47 г (5.0 ммоль) 4-аминопиридина (**7b**) и 1.36 г (5.0 ммоль) 2-[(5-бромпентил)сульфонил]ацетамида (**2c**), время кипячения 10 ч. Выход 1.48 г (81%), бежевые кристаллы, т. пл. 180–182 °С. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.33–1.40 (2H, м, CH_2); 1.71–1.82 (4H, м, CH_2); 3.28 (2H, т, $J = 7.8$, CH_2SO_2); 4.01 (2H, с, CH_2CO); 4.14 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2N^+); 6.85 (2H, д, $J = 7.4$, H-3,5 Py); 7.43 (1H, с) и 7.77 (1H, с, NH_2); 8.10 (2H, с, 4- NH_2 Py); 8.21 (2H, д, $J = 7.4$, H-2,6 Py). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 21.1 (CH_2); 24.6 (CH_2); 30.0 (CH_2); 52.8 (CH_2SO_2); 57.2 ($\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 58.3 (CH_2N^+); 109.9 (C-3,5 Py); 143.3 (C-2,6 Py); 159.1 (C-1 Py); 164.3 (C=O). Масс-спектр, m/z : 286 $[\text{M}-\text{Br}]^+$. Найдено, %: C 39.30; H 5.48; Br 21.77; N 11.42; S 8.73. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 39.35; H 5.50; Br 21.81; N 11.47; S 8.75.

Хлорид 2-амино-1-[2-(карбаомилметилсульфонил)этил]пиридиния (1g) получают из 0.44 г (4.6 ммоль) 2-аминопиридина (**7c**) и 0.86 г (4.6 ммоль) 2-[(2-хлорэтил)сульфонил]ацетамида (**2a**), время кипячения 5 ч. Выход 1.12 г (89%), белые кристаллы, т. пл. 212–213 °С. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.90 (2H, т, $J = 6.2$, CH_2SO_2); 4.28 (2H, с, CH_2CO); 4.71 (2H, т, $J = 6.2$, CH_2N^+); 6.90 (1H, т, $J = 6.7$, H-5 Py); 7.12 (1H, д, $J = 9.0$, H-3 Py); 7.61 (1H, с, NH_2); 7.96 (1H, с) и 7.88 (1H, т, $J = 7.8$, H-4 Py); 8.06 (1H, д, $J = 5.7$, H-2 Py); 8.73 (2H, уш. с, 2- NH_2 Py). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 47.1 (CH_2SO_2); 50.1 ($\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 59.0 (CH_2N^+); 113.0 (C-3 Py); 115.4 (C-5 Py); 141.2 (C-4 Py); 143.1 (C-6 Py); 154.5 (C-2 Py); 164.4 (C=O). Масс-спектр, m/z : 244 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. Найдено, %: C 38.60; H 5.02; Cl 12.64; N 14.98; S 11.41. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 38.64; H 5.04; Cl 12.67; N 15.02; S 11.46.

Бромид 2-амино-1-[5-(карбаомилметилсульфонил)пентил]пиридиния (1h) получают из 0.37 г (4.0 ммоль) 2-аминопиридина (**7c**) и 1.09 г (5.0 ммоль) 2-[(5-бромпентил)сульфонил]ацетамида (**2c**), время кипячения 12 ч. Выход 1.46 г (67%), бежевые кристаллы, т. пл. 169–170 °С. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.44–1.49 (2H, м, CH_2); 1.71–1.79 (4H, м, CH_2); 3.29 (2H, т, $J = 7.8$, CH_2SO_2); 4.01 (2H, с, CH_2CO); 4.16 (2H, т, $J = 7.4$, CH_2N^+); 6.92 (1H, т, $J = 6.2$, H-5 Py); 7.07 (1H, д, $J = 8.2$, H-3 Py); 7.43 (1H, с) и 7.75 (1H, с, NH_2); 7.87 (1H, т, $J = 7.4$, H-4 Py); 8.08 (1H, д, $J = 6.7$, H-2 Py); 8.45 (2H, уш. с, 2- NH_2 Py). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 21.3 (CH_2); 24.8 (CH_2); 27.3 (CH_2); 52.8 (CH_2SO_2); 53.2 ($\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 58.3 (CH_2N^+); 113.5 (C-3 Py); 115.4 (C-5 Py);

140.5 (C-4 Py); 142.7 (C-6 Py); 154.1 (C-2 Py); 164.3 (C=O). Масс-спектр, m/z : 286 $[\text{M}-\text{Br}]^+$. Найдено, %: C 39.32; H 5.44; Br 21.78; N 11.45; S 8.72. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 39.35; H 5.50; Br 21.81; N 11.47; S 8.75.

Бромид 1-[5-(карбаомилметилсульфонил)пентил]-3-(метоксикарбонил)пиридиния (1i) получают из 0.55 г (4.0 ммоль) метилового эфира никотиновой кислоты (**7d**) и 1.09 г (4.0 ммоль) 2-[(5-бромпентил)сульфонил]ацетамида (**2c**), время кипячения 18 ч. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают, остаток промывают 20 мл ацетона и 20 мл MeOH, сушат при пониженном давлении. Выход 0.64 г (39%), желтое прозрачное густое масло. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.43–1.46 (2H, м, CH_2); 1.76–1.79 (2H, м, CH_2); 1.97–2.01 (2H, м, CH_2); 3.29 (2H, т, $J = 7.8$, CH_2SO_2); 4.00 (3H, с, OCH_3); 4.02 (2H, с, CH_2CO); 4.74 (2H, т, $J = 7.6$, CH_2N^+); 7.42 (1H, с) и 7.76 (1H, с, NH_2); 8.30 (1H, т, $J = 6.9$, H-5 Py); 8.99 (1H, д, $J = 8.1$, H-4 Py); 9.33 (1H, д, $J = 5.7$, H-6 Py); 9.66 (1H, с, H-2 Py). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 21.1 (CH_2); 24.6 (CH_2); 30.7 (CH_2); 52.8 (OCH_3); 54.0 (CH_2SO_2); 58.3 ($\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 61.3 (CH_2N^+); 128.9 (C-5 Py); 130.4 (C-3 Py); 145.6 (C-4 Py); 146.5 (C-2 Py); 148.5 (C-6 Py); 162.7 (COOMe); 164.3 (C(O) NH_2). Масс-спектр, m/z : 329 $[\text{M}-\text{Br}]^+$. Найдено, %: C 40.96; H 5.14; Br 19.48; N 6.80; S 7.77. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 41.08; H 5.17; Br 19.52; N 6.84; S 7.83.

Хлорид 3-карбаомил-1-[2-(карбаомилметилсульфонил)этил]пиридиния (1j) получают из 0.64 г (5.2 ммоль) никотинамида (**7e**) и 0.97 г (5.2 ммоль) 2-[(2-хлорэтил)сульфонил]ацетамида (**2a**), время кипячения 17 ч. Выход 0.60 г (37%), белые кристаллы, т. пл. 188–189 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 4.24 (2H, т, $J = 6.4$, CH_2SO_2); 4.32 (2H, с, CH_2CO); 5.24 (2H, т, $J = 6.4$, CH_2N^+); 7.57 (1H, с) и 7.95 (1H, с, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$); 8.16 (1H, с) и 8.69 (с) (1H, с, C(O) NH_2); 8.30 (1H, д, $J = 8.1$, $J = 7.8$, H-5 Py); 9.03 (1H, д, $J = 8.2$, H-4 Py); 9.31 (1H, д, $J = 6.0$, H-6 Py); 9.68 (1H, с, H-2 Py). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 52.9 (CH_2SO_2); 54.6 ($\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 58.8 (CH_2N^+); 128.0 (C-5 Py); 134.0 (C-3 Py); 144.7 (C-4 Py); 146.1 (C-2 Py); 147.7 (C-6 Py); 163.2 (C(O) NH_2); 163.9 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$). Масс-спектр, m/z : 272 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. Найдено, %: C 38.97; H 4.52; Cl 11.46; N 13.63; S 10.39. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 39.03; H 4.59; Cl 11.52; N 13.65; S 10.42.

Бромид 3-карбаомил-1-[5-(карбаомилметилсульфонил)пентил]пиридиния (1k) получают из 0.61 г (5.0 ммоль) никотинамида (**7e**) и 1.36 г (5.0 ммоль) 2-[(5-бромпентил)сульфонил]ацетамида (**2c**), время кипячения 18 ч. Выход 0.83 г (42%), белые кристаллы, т. пл. 140–141 °С. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.43–1.47 (2H, м, CH_2); 1.76–1.80 (2H, м, CH_2); 1.99–2.03 (2H, м, CH_2); 3.30 (2H, т, $J = 7.8$, CH_2SO_2); 4.02 (2H, с, CH_2CO); 4.69 (2H, т, $J = 7.4$, CH_2N^+); 7.42 (1H, с) и 7.77 (1H, с, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$); 8.14 (1H, с) и 8.57 (1H, с, C(O) NH_2); 8.28 (1H, т, $J = 7.1$, H-5 Py); 8.97 (1H, д, $J = 8.0$, H-4 Py); 9.25 (1H, д, $J = 6.2$, H-6 Py); 9.55 (1H, с, H-2 Py). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 21.1 (CH_2);

24.6 (CH₂); 30.5 (CH₂); 52.7 (CH₂SO₂); 58.3 (SO₂CH₂CO); 61.2 (CH₂N⁺); 128.3 (C-5 Py); 134.3 (C-3 Py); 143.9 (C-4 Py); 145.2 (C-2 Py); 146.8 (C-6 Py); 163.3 (C(O)NH₂); 164.3 (CH₂C(O)NH₂). Масс-спектр, *m/z*: 314 [M–Br]⁺. Найдено, %: С 39.57; Н 5.08; Вг 20.21; N 10.62; S 8.11. C₁₃H₂₀BrN₃O₄S. Вычислено, %: С 39.60; Н 5.11; Вг 20.27; N 10.66; S 8.13.

Хлорид 3-гидразинкарбонил-1-[2-(карбамоилметилсульфонил)этил]пиридиния (11) получают из 0.60 г (4.4 ммоль) гидразида никотиновой кислоты (7f) и 0.81 г (4.4 ммоль) 2-[(2-хлорэтил)сульфонил]ацетамида (2a), время кипячения 22 ч. Выход 0.70 г (50%), желтоватый порошок, т. пл. 227–228 °С. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.78 (2H, т, *J* = 5.9, CH₂SO₂); 3.97 (2H, т, *J* = 6.0, CH₂N⁺); 4.50 (2H, с, CH₂CO); 7.52 (1H, с, C(O)NH₂); 7.56–7.58 (1H, м, Н-5 Py); 7.89 (1H, с, C(O)NH₂); 8.23 (1H, д, *J* = 8.1, Н-4 Py); 8.79 (1H, д, *J* = 6.2, Н-6 Py); 9.05 (1H, с, Н-2 Py); 11.16 (1H, с, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 47.2 (CH₂SO₂); 49.3 (SO₂CH₂CO); 56.9 (CH₂N⁺); 124.2 (C-5 Py); 128.1 (C-3 Py); 135.9 (C-4 Py); 149.1 (C-2 Py); 153.3 (C-6 Py); 161.2 (C(O)NHNH₂); 164.2 (C(O)NH₂). Масс-спектр, *m/z*: 287 [M–Cl]⁺. Найдено, %: С 37.18; Н 4.67; Cl 10.93; N 17.31; S 9.90. C₁₀H₁₅ClN₄O₄S. Вычислено, %: С 37.21; Н 4.68; Cl 10.98; N 17.36; S 9.93.

Бромид 3-гидразинкарбонил-1-[5-(карбамоилметилсульфонил)пентил]пиридиния (1m) получают из 0.32 г (2.4 ммоль) гидразида никотиновой кислоты (7f) и 0.64 г (2.4 ммоль) 2-[(5-бромпентил)сульфонил]ацетамида (2c), время кипячения 22 ч. Выход 0.50 г (52%), светло-желтый гигроскопичный порошок. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.47–1.49 (2H, м, CH₂); 1.76–1.78 (2H, м, CH₂); 1.99–2.02 (2H, м, CH₂); 3.29 (2H, т, *J* = 6.7, CH₂SO₂); 4.02 (2H, с, CH₂CO); 4.71 (2H, т, *J* = 6.7, CH₂N⁺); 7.42 (1H, с) и 7.78 (1H, с, C(O)NH₂); 7.60–7.62 (1H, м, Н-5 Py); 8.27 (1H, д, *J* = 8.0, Н-4 Py); 8.81 (1H, д, *J* = 6.2, Н-6 Py); 9.04 (1H, с, Н-2 Py); 11.10 (1H, с, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ, м. д.: 21.1 (CH₂); 24.7 (CH₂); 30.5 (CH₂); 52.8 (CH₂SO₂); 58.4 (SO₂CH₂CO); 61.4 (CH₂N⁺); 118.5 (C-5 Py); 124.4 (C-3 Py); 136.3 (C-4 Py); 148.8 (C-2 Py); 153.4 (C-6 Py); 164.3 (C(O)NHNH₂); 165.0 (C(O)NH₂). Масс-спектр, *m/z*: 329 [M–Br]⁺. Найдено, %: С 38.13; Н 5.15; Вг 19.47; N 13.66; S 7.80. C₁₃H₂₁BrN₄O₄S. Вычислено, %: С 38.15; Н 5.17; Вг 19.52; N 13.69; S 7.83.

Хлорид 4-гидразинкарбонил-1-[2-(карбамоилметилсульфонил)этил]пиридиния (1n). Метод I. Следуя общей методике, получают из 0.55 г (4.0 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты (7g) и 0.74 г (4.0 ммоль) 2-[(2-хлорэтил)сульфонил]ацетамида (2a), время кипячения 22 ч. Выход 0.41 г (32%), желтый гигроскопичный порошок.

Метод II. К раствору 1.0 г (7.3 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты (7g) в смеси 20 мл этилового спирта, 6 мл воды и 0.7 мл конц. HCl добавляют раствор 1.1 г (7.3 ммоль) 2-винилсульфонил-ацетамида (8) в 15 мл этилового спирта. Смесь кипятят в течение 5 ч, фильтруют, упаривают. Остаток растворяют в метаноле, фильтруют, упаривают и сушат при пони-

женном давлении. Выход 1.32 г (56%), светло-коричневый порошок. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.80 (2H, т, *J* = 5.7, CH₂SO₂); 3.98 (2H, т, *J* = 5.7, CH₂N⁺); 4.53 (2H, с, CH₂CO); 7.56–7.58 (1H, м, Н-5 Py); 8.15 (1H, с, C(O)NH₂); 8.22–8.24 (2H, м, Н Py); 8.94 (1H, с, C(O)NH₂); 8.99–9.04 (1H, м, Н-6 Py); 11.81 (1H, с, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 47.0 (CH₂SO₂); 49.2 (SO₂CH₂CO); 56.9 (CH₂N⁺); 124.5 (C-3,5 Py); 129.8 (C-4 Py); 146.1 (C-2,6 Py); 161.0 (C(O)NHNH₂); 163.4 (C(O)NH₂). Масс-спектр, *m/z*: 287 [M–Cl]⁺. Найдено, %: С 37.16; Н 4.65; Cl 10.94; N 17.32; S 9.89. C₁₀H₁₅ClN₄O₄S. Вычислено, %: С 37.21; Н 4.68; Cl 10.98; N 17.36; S 9.93.

Бромид 4-гидразинкарбонил-1-[5-(карбамоилметилсульфонил)пентил]пиридиния (1o) получают из 0.37 г (2.7 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты (7g) и 0.74 г (2.7 ммоль) 2-[(5-бромпентил)сульфонил]ацетамида (2c), время кипячения 21 ч. Выход 0.48 г (43%), светло-желтое смолообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.45–1.47 (2H, м, CH₂); 1.74–1.78 (2H, м, CH₂); 1.98–2.00 (2H, м, CH₂); 3.29 (2H, т, *J* = 6.9, CH₂SO₂); 4.02 (2H, с, CH₂CO); 4.68 (2H, т, *J* = 6.9, CH₂N⁺); 7.42 (1H, с) и 7.78 (1H, с C(O)NH₂); 7.82–7.84 (2H, м, Н Py); 8.81–8.83 (2H, м, *J* = 6.2, Н-6 Py); 10.90 (1H, с, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.0 (CH₂); 24.38 (CH₂); 30.4 (CH₂); 52.7 (CH₂SO₂); 58.4 (SO₂CH₂CO); 58.6 (CH₂N⁺); 124.2 (C-3,5 Py); 128.8 (C-4 Py); 146.1 (C-2,6 Py); 161.5 (C(O)NHNH₂); 162.4 (C(O)NH₂). Масс-спектр, *m/z*: 329 [M–Br]⁺. Найдено, %: С 38.11; Н 5.15; Вг 19.48; N 13.67; S 7.81. C₁₃H₂₁BrN₄O₄S. Вычислено, %: С 38.15; Н 5.17; Вг 19.52; N 13.69; S 7.83.

2-(Винилсульфонил)ацетамид (8). К раствору 0.7 г (3.8 ммоль) 2-[(2-хлорэтил)сульфонил]ацетамида (2a) в 40 мл MeCN добавляют 0.4 г (3.8 ммоль) 4-аминометилпиридина (7h), перемешивают 15 мин, фильтруют, упаривают, остаток промывают диэтиловым эфиром. Выход 0.52 г (93%), светло-зеленое густое масло, кристаллизующееся при стоянии, т. пл. 78 °С (CHCl₃) (т. пл. 81 °С²²). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.06 (2H, с, CH₂CO); 6.22–6.26 (2H, м, CH₂=CH); 7.00–7.04 (1H, м, CH₂=CH); 7.40 (1H, с) и 7.66 (1H, с, NH₂). Найдено, %: С 32.18; Н 4.69; N 9.37; S 21.43. C₄H₇NO₃S. Вычислено, %: С 32.21; Н 4.73; N 9.39; S 21.50.

Изучение туберкулостатической активности соединений 1a–o, 7g проведено методом вертикальной диффузии с использованием лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv на плотной питательной среде "Новая". Питательную среду разливают в пробирки по 5 мл, свертывая в наклонном положении таким образом, чтобы часть дна пробирки оставалась свободной. Свернутую среду засевают по 0.1 мл взвеси микобактерий туберкулеза (МБТ) штамма H37Rv, разведенного по стандарту мутности 10 единиц ГКИ, и в наклонном положении помещают в термостат на 24 ч для выращивания МБТ. Через сутки пробирки ставят в вертикальное положение и по свободному краю закапывают по 0.3 мл субстанции исследуемых соединений в концентрациях 12.5, 6.2, 3.1, 1.2, 0.6, 0.3 мкг/мл. Затем

пробирки помещают в термостат при температуре 37 °С и инкубируют в течение 10 сут. Оценку роста МБТ проводят по стандартной методике, где появление зон задержки роста МБТ (более 10 мм) свидетельствует о наличии туберкулостатических свойств в исследуемой концентрации соединений. Значение зоны задержки роста МБТ (в мм) пропорционально степени туберкулостатической активности соединений. Задержка роста 100 мм и более расценивается как полная задержка роста МБТ.²²

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-50-00014).

Список литературы

1. Madaan, P.; Tyagi, V. K. *J. Oleo Sci.* **2008**, 57, 197.
2. Kakehi, A. *Heterocycles* **2012**, 85, 1529.
3. Babaev, E. V. *Rev. J. Chem.* **2011**, 1, 161. [*Обзор. журн. по химии* **2011**, 1, 168.]
4. Sowmiah, S.; Esperança, J. M. S. S.; Rebelo, L. P. N.; Afonso, C. A. M. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 453.
5. Kratky, M.; Vinsova, J. *Curr. Pharm. Des.* **2013**, 19, 1343.
6. Patel, K. N.; Brahmbhatt, D. I. *Int. J. Pharm. Res. Scholars* **2017**, 6(1), 90.
7. Mohanbabu, B.; Bharathikannan, R.; Siva, G. *Int. J. Curr. Res.* **2016**, 8, 25250.
8. Li, L.; Zhao, Y.; Zhou, H.; Ning, A.; Zhang, F.; Zhao (Kent), Z. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 321.
9. Parlar, S.; Erzurumlu, Y.; Ilhan, R.; Kırmızıbayrak, P. B.; Alptüzün, V.; Erciyas, E. *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, 92, 1198.
10. Kondratenko, G. P.; Geonya, N. I.; Perel'man, L. A.; Litvinenko, L. M. *Pharm. Chem. J.* **1976**, 10, 201 [*Хим.-фарм. журн.* **1976**, 10(2), 68].
11. *Global Tuberculosis Report 2017*; World Health Organization: Geneva, 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
12. Jones, P. B.; Parrish, N. M.; Houston, T. A.; Stapon, A.; Bansal, N. P.; Dick, J. D.; Townsend, C. A. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3304.
13. Parrish, N. M.; Ko, C. G.; Hughes, M. A.; Townsend, C. A.; Dick, J. D. *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, 54, 722.
14. Parrish, N. M.; Ko, C. G.; Dick, J. D. *Tuberculosis* **2009**, 89, 325.
15. Shulaeva, M. M.; Fattakhov, S. G.; Saifina, L. F.; Chestnova, R. V.; Valijev, R. S.; Mingaleev, D. N.; Voloshina, A. D.; Reznik, V. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 53, 300.
16. Shulaeva, M. M.; Fattakhov, S. G.; Saifina, L. F.; Reznik, V. S.; Valijev, R. S.; Mingaleev, D. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, 64, 2215. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2015**, 2215.]
17. Фаттахов, С. Г.; Шулаева, М. М.; Кравченко, М. А.; Мингалеев, Д. Н.; Скорняков, С. Н.; Сияшин, О. Г. РФ Патент 2591256; *Бюл. изобрет.* **2016**, (20).
18. Quinlan, P. M. US Patent 4057390.
19. SDBSWeb: <https://sdfs.db.aist.go.jp> (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, date of access), https://sdfs.db.aist.go.jp/sdfs/cgi-bin/cre_index.cgi
20. Metivier, J. US Patent 2943974.
21. Okamura, H.; Kawamoto, H.; Shiraishi, H. JP Patent S61128240.
22. Schöberl, A. *Fette, Seifen, Anstrichm.* **1962**, 64, 250.
23. Izmet'sev, E. S.; Andreeva, O. V.; Sharipova, R. R.; Kravchenko, M. A.; Garifullin, B. F.; Strob'ykina, I. Yu.; Kataev, V. E.; Mironov, V. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 51. [*Журн. орган. химии* **2017**, 53, 56.]