

И. В. Украинец, А. А. Ткач, Е. В. Моспанова,
Е. Н. Свечникова

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

126*. ГИДРАЗИД 1-ГИДРОКСИ-3-ОКСО-5,6-ДИГИДРО-3Н-ПИРРОЛО- [3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Предложены препаративные методы получения и осуществлен синтез гидразида 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты и его производных. Приведены результаты изучения противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, амидирование, гидразинолиз, противотуберкулезная активность.

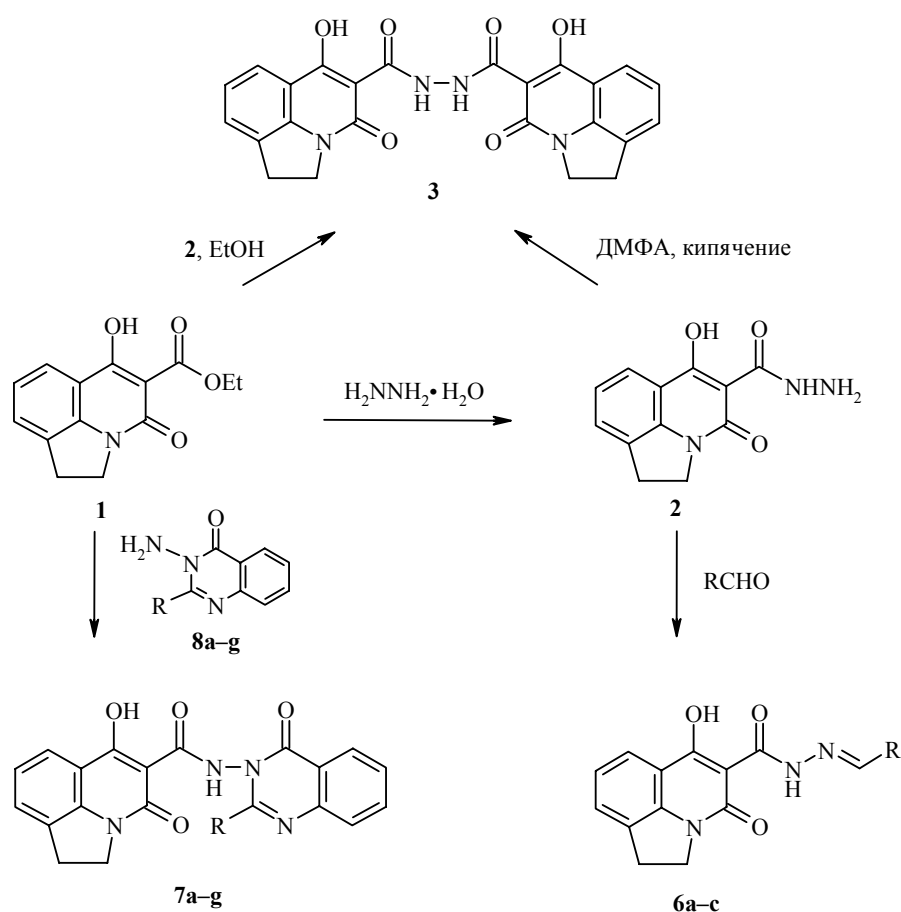
В химиотерапии туберкулеза – одного из опаснейших инфекционных заболеваний современности – особое место занимают производные гидразина. Например, гидразид изоникотиновой кислоты, уже более полувека под названием изониазид успешно применяющийся практической медициной, не утратил своего значения и в наши дни [2]. Более того, на его основе созданы (фтивазид, салюзид, метазад [3]) и продолжают создаваться (флуренизид [4]) модифицированные аналоги с улучшенными фармакологическими свойствами. Рифампицин и рифапентин – одни из наиболее эффективных полусинтетических противотуберкулезных антибиотиков – также содержат в своей структуре гидразиновый фрагмент [2].

Проводя систематический поиск потенциальных противотуберкулезных средств в ряду амидированных производных 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, мы неоднократно отмечали высокую активность соответствующих гидразидов [5] и, особенно, бензилиденгидразидов [6–8] по отношению к возбудителям туберкулезных и нетуберкулезных микобактериозов. В продолжение исследований в данной области и с целью выявления структурно-биологических закономерностей в изучаемом ряду соединений настоящее сообщение посвящено трициклическим аналогам 4-гидроксихинолонов-2, а именно производным 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты.

* Сообщение 125 см. [1].

Этиловый эфир 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хи-

нолин-2-карбоновой кислоты (**1**) в спиртовом растворе реагирует с гидразин-гидратом при комнатной температуре, образуя гидразид **2** практически с количественным выходом. Между тем, попытка очистить это вещество перекристаллизацией из ДМФА привела к весьма неожиданному результату – тотчас после достижения температуры кипения из раствора начал выделяться обильный осадок. Слишком низкая растворимость полученного вещества в ДМСО не позволила зарегистрировать спектр ЯМР ^1H . Поэтому для установления его строения мы использовали масс-спектрометрию, показавшую, что в кипящем ДМФА гидразид **2** превращается в симметричный *N,N'*-ди(1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]-2-хинолиноил)гидразин (**3**). Дополнительным подтверждением такого вывода послужил встречный синтез – реакция гидразида **2** с этиловым эфиром **1**.



6 a R = 2-Py, **b** R = 3-Py, **c** R = 4-Py; **7, 8 a** R = Me, **b** R = Et, **c** R = Pr, **d** R = Bu, **e** R = C₅H₁₁,
f R = C₆H₁₃, **g** R = CH₂Ph

Т а б л и ц а 1

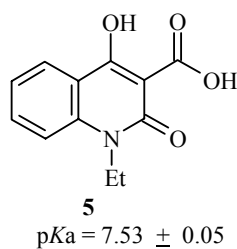
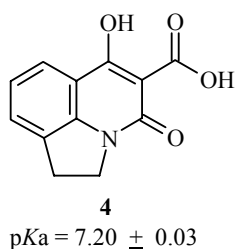
Характеристики соединений 2, 6 и 7

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	Противотуберкулезная активность	
		С	Н	N			Задержка роста <i>M. tuberculosis</i> , %*	МИК**, мкг/мл
2	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃	<u>58.63</u>	<u>4.40</u>	<u>17.22</u>	236–238	97	16	–
		58.77	4.52	17.13				
6a	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃	<u>64.54</u>	<u>4.28</u>	<u>16.85</u>	252–254	86	80	–
		64.67	4.22	16.76				
6b	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃	<u>64.76</u>	<u>4.14</u>	<u>16.64</u>	257–259	89	100	6.25
		64.67	4.22	16.76				
6c	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃	<u>64.77</u>	<u>4.16</u>	<u>16.80</u>	281–283	93	100	6.25
		64.67	4.22	16.76				
7a	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₄	<u>64.81</u>	<u>4.22</u>	<u>14.51</u>	315–317	85	17	–
		64.94	4.15	14.43				
7b	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>65.56</u>	<u>4.49</u>	<u>13.88</u>	255–257	84	14	–
		65.67	4.51	13.92				
7c	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₄	<u>66.25</u>	<u>4.72</u>	<u>13.52</u>	218–220	81	8	–
		66.34	4.84	13.45				
7d	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₄	<u>66.89</u>	<u>5.21</u>	<u>13.10</u>	174–176	87	5	–
		66.97	5.15	13.02				
7e	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄	<u>67.64</u>	<u>5.50</u>	<u>12.53</u>	170–172	84	0	–
		67.56	5.44	12.60				
7f	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₄	<u>68.02</u>	<u>5.81</u>	<u>12.17</u>	199–201	80	0	3.13
		68.11	5.73	12.22				
7g	C ₂₇ H ₂₀ N ₄ O ₄	<u>69.90</u>	<u>4.44</u>	<u>12.13</u>	180–182	89	99	0.78
		69.82	4.34	12.06				

* Концентрация исследуемых веществ 6.25 мкг/мл. ** МИК – минимальная ингибирующая концентрация.

Интересно, что ни один из ранее изученных гидразидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-хинолин-3-карбоновых кислот подобным свойством не отличался и кристаллизация из ДМФА для них проходила без осложнений, тогда как аналогичное превращение в N,N'-диацилгидразины было возможно лишь в гораздо более жестких условиях пиролиза [9].

Причина наблюдающегося эффекта, вероятно, обусловлена специфическим влиянием пиррольного цикла, способствующим некоторому повышению электрофильных свойств карбонильного атома углерода гидразидного фрагмента по сравнению с таковыми у гидразидов обычных, т. е. 1-N-алкилзамещенных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. В результате этого оказывается достаточным для проходящей по механизму переамидирования трансформации гидразида **2** в диацилгидразин **3** в относительно мягких условиях. В пользу высказанного предположения свидетельствуют константы диссоциации (pK_a) по карбоксильной группе 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**4**) и ее ациклического аналога – 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**5**). Сравнение этих величин показывает, что замыкание пиррольного цикла при одинаковой длине N-алкильного заместителя действительно приводит к увеличению реакционной способности карбоксильной группы.



Учитывая неустойчивость гидразида **2** в кипящем ДМФА, синтез на его основе пиридилметиленгидразидов **6** осуществлен в этаноле. Это же обстоятельство накладывает ограничения и на способ получения 2-алкил-4-оксохинолин-3-иламидов **7** (табл. 1). В частности, очевидно, что взаимодействие гидразида **2** с 2-R-4H-3,1-бензоксазин-4-онами в данном случае заведомо неприемлемо, поскольку во избежание образования ациклических соединений подобные синтезы проводят в строго безводных и высококипящих растворителях [10]. Из нескольких других теоретически возможных вариантов синтеза соединений такого класса мы использовали метод, исключаящий неоднозначное протекание реакции – амидирование эфира **1** предварительно синтезированными 3-амино-2-R-хинолин-4(3H)-онами **8a–g**.

В качестве специфической особенности спектра ЯМР 1H гидразида **2** следует отметить уширенный синглет интенсивностью 2H протонов свободной аминогруппы, проявляющийся при 4.59 м. д. (табл. 2). Отличительной чертой пиридилметиленпроизводных **6a–c** являются синглеты

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений 6 и 7

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
6a	16.10 (1H, с, OH), 13.43 (1H, с, NH), 8.68 (1H, д, $J = 4.8$, H-6'), 8.39 (1H, с, CH=N), 7.99 (1H, д, $J = 7.7$, H-3'), 7.87 (1H, т, $J = 7.5$, H-4'), 7.71 (1H, д, $J = 8.0$, H-9), 7.60 (1H, д, $J = 7.2$, H-7), 7.42 (1H, т, $J = 5.8$, H-5'), 7.26 (1H, т, $J = 7.4$, H-8), 4.40 (2H, т, $J = 8.1$, 5-CH ₂), 3.43 (2H, т, $J = 8.0$, 6-CH ₂)
6b	16.23 (1H, с, OH), 13.45 (1H, с, NH), 8.91 (1H, с, H-2'), 8.64 (1H, д, $J = 4.9$, H-6'), 8.50 (1H, с, CH=N), 8.15 (1H, д, $J = 7.9$, 4'-H), 7.74 (1H, д, $J = 8.1$, H-9), 7.60 (1H, д, $J = 7.1$, H-7), 7.46 (1H, т, $J = 7.7$, H-5'), 7.27 (1H, т, $J = 7.5$, H-8), 4.37 (2H, т, $J = 8.0$, 5-CH ₂), 3.44 (2H, т, $J = 8.0$, 6-CH ₂)
6c	16.25 (1H, с, OH), 13.50 (1H, с, NH), 8.71 (2H, д, $J = 5.3$, H-2',6'), 8.43 (1H, с, CH=N), 7.78 (1H, д, $J = 8.1$, H-9), 7.69 (2H, д, $J = 5.3$, H-3',5'), 7.58 (1H, д, $J = 7.3$, H-7), 7.26 (1H, т, $J = 7.6$, H-8), 4.40 (2H, т, $J = 8.1$, 5-CH ₂), 3.43 (2H, т, $J = 8.1$, 6-CH ₂)
7a	15.35 (1H, с, OH), 12.30 (1H, с, NH), 8.13 (1H, д, $J = 7.6$, H-8'), 7.81 (1H, т, $J = 8.0$, H-7'), 7.74 (1H, д, $J = 8.0$, H-9), 7.61 (2H, м, H-5' + H-7), 7.49 (1H, т, $J = 7.6$, H-6'), 7.26 (1H, т, $J = 7.7$, H-8), 4.43 (2H, т, $J = 8.2$, 5-CH ₂), 3.47 (2H, т, $J = 8.1$, 6-CH ₂), 2.47 (3H, с, CH ₃)
7b	15.28 (1H, с, OH), 12.36 (1H, с, NH), 8.12 (1H, д, $J = 7.7$, H-8'), 7.80 (1H, т, $J = 8.0$, H-7'), 7.75 (1H, д, $J = 7.9$, H-9), 7.63 (2H, м, H-5' + H-7), 7.47 (1H, т, $J = 7.6$, H-6'), 7.20 (1H, т, $J = 7.7$, H-8), 4.42 (2H, т, $J = 8.0$, 5-CH ₂), 3.44 (2H, т, $J = 8.0$, 6-CH ₂), 2.77 (2H, к, $J = 7.2$, CH ₂ CH ₃), 1.10 (3H, т, $J = 7.1$, CH ₃)
7c	15.30 (1H, с, OH), 12.33 (1H, с, NH), 8.17 (1H, д, $J = 7.8$, H-8'), 7.82 (1H, т, $J = 7.9$, H-7'), 7.74 (1H, д, $J = 8.0$, H-9), 7.65 (2H, м, H-5' + H-7), 7.48 (1H, т, $J = 7.5$, H-6'), 7.22 (1H, т, $J = 7.8$, H-8), 4.44 (2H, т, $J = 8.1$, 5-CH ₂), 3.45 (2H, т, $J = 8.0$, 6-CH ₂), 2.80 (2H, м, CH ₂ -Et), 1.88 (2H, м, CH ₂ CH ₃), 1.07 (3H, т, $J = 7.3$, CH ₃)
7d	15.33 (1H, с, OH), 12.27 (1H, с, NH), 8.14 (1H, д, $J = 7.7$, H-8'), 7.84 (1H, т, $J = 7.9$, H-7'), 7.76 (1H, д, $J = 8.1$, H-9), 7.63 (2H, м, H-5' + H-7), 7.45 (1H, т, $J = 7.4$, H-6'), 7.23 (1H, т, $J = 7.9$, H-8), 4.45 (2H, т, $J = 8.0$, 5-CH ₂), 3.48 (2H, т, $J = 7.9$, 6-CH ₂), 2.79 (2H, м, CH ₂ -Pr), 1.80 (2H, к, $J = 7.7$, CH ₂ -Et), 1.46 (2H, м, CH ₂ CH ₃), 0.97 (3H, т, $J = 7.1$, CH ₃)
7e	15.26 (1H, с, OH), 12.21 (1H, с, NH), 8.13 (1H, д, $J = 7.9$, H-8'), 7.80 (1H, т, $J = 8.0$, H-7'), 7.77 (1H, д, $J = 8.0$, H-9), 7.62 (2H, м, H-5' + H-7), 7.46 (1H, т, $J = 7.6$, H-6'), 7.20 (1H, т, $J = 7.7$, H-8), 4.42 (2H, т, $J = 8.0$, 5-CH ₂), 3.46 (2H, т, $J = 8.0$, 6-CH ₂), 2.81 (2H, м, CH ₂ -Bu), 1.84 (2H, к, $J = 7.3$, CH ₂ -Pr), 1.42 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃), 0.93 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃)
7f	15.30 (1H, с, OH), 12.25 (1H, с, NH), 8.16 (1H, д, $J = 8.1$, H-8'), 7.82 (1H, т, $J = 8.0$, H-7'), 7.74 (1H, д, $J = 8.1$, H-9), 7.60 (2H, м, H-5' + H-7), 7.43 (1H, т, $J = 7.5$, H-6'), 7.21 (1H, т, $J = 7.8$, H-8), 4.44 (2H, т, $J = 8.1$, 5-CH ₂), 3.49 (2H, т, $J = 8.1$, 6-CH ₂), 2.73 (2H, м, CH ₂ -C ₅ H ₁₁), 1.82 (2H, к, $J = 7.8$, CH ₂ -Bu), 1.44 (2H, к, $J = 7.0$, CH ₂ -Pr), 1.35 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃), 0.88 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃)
7g	15.09 (1H, с, OH), 12.20 (1H, с, NH), 8.17–7.16 (12H, м, H аром.), 4.45 (2H, т, $J = 8.0$, 5-CH ₂), 4.13 (2H, с, CH ₂ -Ph), 3.48 (2H, т, $J = 8.0$, 6-CH ₂)

азаметиновых протонов в области 8.39–8.50 м. д. В более слабом поле, помимо протонов групп OH и CONH, резонируют только соседствующие с атомом азота ароматические протоны пиридиновых ядер. Характеристические сигналы протонов амидов **7a–g** находятся в алифатической части спектра и обусловлены наличием алкильных заместителей в положении 2 хиназолоновых фрагментов.

Способность синтезированных соединений угнетать рост туберкулезной палочки изучена радиометрически [11, 12]. Экспериментальные данные первичного микробиологического скрининга показали, что высокая активность по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 присуща только лишь 3- и 4-пиридилметилиденгидразидам **6b,c** (табл. 1). В то же время сравнительный анализ биологических свойств этих веществ и их структурных аналогов с открытыми 1-N-алкильными цепями показывает, что аннелирование хинолонового ядра с пиррольным в целом приводит к некоторому снижению антимикобактериального действия – МИК в результате такой модификации возрастает с 3.13 до 6.25 мкг/мл.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записывали на приборе Bruker WM-360 (360 МГц) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр диацилгидразина **3** регистрировали на квадрупольном спектрометре Finnigan MAT Incos 50 в режиме полного сканирования в диапазоне 33–700 m/z , ионизация ЭУ 70 эВ, прямой ввод, скорость нагрева $\sim 5^\circ/\text{с}$. Исследование кислотно-основных равновесий проводили по методике [13], растворитель 80% водный диоксан. Для приготовления смешанного растворителя применяли свежеперегнанный бидистиллят, освобожденный от CO_2 и диоксан для УФ спектроскопии фирмы Labscan. Титрант – 0.01 моль $\cdot\text{л}^{-1}$ водный раствор КОН, свободный от CO_2 . Концентрация титруемых растворов составляла 0.0005 моль $\cdot\text{л}^{-1}$ в точке полунейтрализации. Потенциометрическое титрование осуществляли на стационарном рН-метре SevenEasy S-20-K Mettler Toledo с использованием комбинированного электрода InLab 413 при 25 $^\circ\text{C}$. Титрование для каждого соединения проводили трижды. Точность полученных результатов оценивали методом математической статистики [14]. Этиловый эфир 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**1**) получали по методике работы [15], 3-амино-2-*R*-хиназолин-4(3Н)-оны **8a–g** – по методике работы [9].

Гидразид 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-карбоновой кислоты (2). К раствору 2.59 г (0.01 моль) эфира **1** в 15 мл этанола прибавляют 0.011 моль (в пересчете на фактическое содержание) гидразингидрата. Через 2 ч реакционную смесь разбавляют холодной водой. Выделившийся осадок гидразида **2** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.38 г (97%). Т. пл. 236–238 $^\circ\text{C}$ (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 16.68 (1H, с, OH); 10.90 (1H, с, CONH); 7.68 (1H, д, $J = 8.1$, H-9); 7.46 (1H, д, $J = 7.0$, H-7); 7.16 (1H, т, $J = 7.9$, H-8); 4.59 (2H, уш. с, NNH_2); 4.34 (2H, т, $J = 8.0$, 5- CH_2); 3.42 (2H, т, $J = 8.0$, 6- CH_2).

N,N'-Ди-(1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]-2-хинолиноил)гидразин (3). Нагревают смесь 2.45 г (0.01 моль) гидразида **2** и 15 мл ДМФА. При этом вещество сначала растворяется, а затем при достижении температуры кипения начинает выделяться осадок. Кипятят 20 мин и охлаждают. Осадок диацилгидразина **3** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Выход 2.06 г (90%). Т. пл. 395–397 $^\circ\text{C}$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 458 $[\text{M}]^+$ (2), 245 (68), 214 (100), 187 (12), 145 (7). Найдено, %: С 62.96; Н 4.05; N 12.12. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 62.88; Н 3.96; N 12.22.

1-Гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновая кислота (4). К 20 мл раствора HCl в уксусной кислоте с низким содержанием воды, приготовленного по методике работы [16], прибавляют 2.59 г (0.01 моль) эфира **1** и выдерживают 5 ч при 60 °С. Охлаждают, выделившиеся кристаллы кислоты **4** отфильтровывают, промывают спиртом, затем водой, сушат. Выход 1.92 г (83%). Т. пл. 260–262 °С (разл., в запаянном капилляре). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.90 (1H, с, OH); 14.37 (1H, с, COOH); 7.78 (1H, д, *J* = 8.3, H-9); 7.70 (1H, д, *J* = 7.4, H-7); 7.36 (1H, т, *J* = 7.7, H-8); 4.40 (2H, т, *J* = 7.8, 5-CH₂); 3.44 (2H, т, *J* = 7.8, 6-CH₂). Найдено, %: С 62.41; Н 3.88; N 6.11. С₁₂H₉NO₄. Вычислено, %: С 62.34; Н 3.92; N 6.06.

4-Гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (5). Получают из соответствующего этилового эфира [17] по методике предыдущего опыта. Выход 1.75 г (75%). Т. пл. 133–135 °С (разл., в запаянном капилляре). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.97 (1H, с, 4-OH); 14.36 (1H, с, COOH); 8.12 (1H, д, д, *J* = 8.1 и *J* = 1.5, H-5); 7.81 (1H, т, д, *J* = 7.8 и *J* = 1.5, H-7); 7.45 (1H, д, *J* = 8.3, H-8); 7.18 (1H, т, *J* = 7.5, H-6); 4.22 (2H, к, *J* = 7.2, NCH₂); 1.21 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃). Найдено, %: С 61.86; Н 4.84; N 5.94. С₁₂H₁₁NO₄. Вычислено, %: С 61.80; Н 4.75; N 6.01.

Пиридилметилденгидразиды 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-карбоновой кислоты 6а–с (общая методика). К раствору 2.45 г (0.01 моль) гидразида **2** в 50 мл горячего этанола прибавляют 0.011 моль соответствующего пиридилальдегида и кипятят 1 ч. Охлаждают, выделившиеся кристаллы пиридилметилденгидразида **6а–с** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Перекристаллизовывают из смеси ДМФА–этанол.

2-*R*-4-Оксо-4Н-хиназолин-3-иламиды 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-карбоновой кислоты 7а–г (общая методика). Смесь 2.59 г (0.01 моль) эфира **1**, 0.01 моль соответствующего 3-амино-2-*R*-хиназолин-4(3Н)-она (**8а–г**) и 1 мл ДМФА перемешивают и выдерживают 3–5 мин при 160 °С. Охлаждают, прибавляют 10–15 мл этанола и тщательно растирают. Осадок амида **7а–г** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Перекристаллизовывают из ДМФА.

Авторы выражают благодарность Национальному институту аллергии и инфекционных заболеваний США за проведенное в соответствии с программой TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility) изучение противотуберкулезных свойств синтезированных нами соединений (контракт № 01-AI-45246).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О. С. Головченко, *ХГС*, 1189 (2007).
2. <http://www.taacf.org/about-TV-current-drugs.htm>
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Торсинг, Харьков, 1997, т. 2, с. 334.
4. Л. И. Петрух, М. Н. Коваленко, О. И. Михалик, *Фармаком*, № 2, 9 (1999).
5. І. В. Українець, Джарадат Нідаль Амін, П. О. Безуглий, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, І. В. Порохняк, *Фізіологічно активні речовини*, № 1(27), 21 (1999).
6. І. В. Українець, Джарадат Нідаль Амін, П. О. Безуглий, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Вісник фармації*, № 1 (21), 13, (2000).
7. І. В. Українець, О. С. Прокопенко, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *Вісник фармації*, № 3 (39), 3, (2004).
8. И. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О. С. Прокопенко, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *Журн. орг. фарм. хим.*, 2, вып. 4 (8), 17 (2004).
9. Jaradat Nidal Amin, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2000.
10. И. В. Українець, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглий, А. В. Туров, *ХГС*, 229 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, 30, 208 (1994)].
11. L. V. Heifets, in *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. V. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.

12. C. B. Inderleid, K. A. Nash, in *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.
13. А. Альберт, Е. Сергент, *Константы ионизации кислот и оснований*, Химия, Москва, 1964.
14. Е. Н. Львовский, *Статистические методы построения эмпирических формул*, Высшая школа, Москва, 1988, с. 41.
15. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Е. В. Моспанова, О. В. Шишкин, *ХТС*, 718 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 631 (2006)].
16. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzson, O. Pekarski, A. Runström, H. Sandin, I. Thuvevesson, A. Björk, *J. Med. Chem.*, **47**, 2075 (2004).
17. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева, *ХТС*, 958 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 829 (1994)].

*Национальный фармацевтический
университет, Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua*

Поступило 18.05.2006

*Национальный институт аллергии и
инфекционных заболеваний США –
U.S. National Institute of Allergy and
Infectious Diseases*