

И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко

#### 4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

##### 122\*. ГЕТАРИЛАМИДЫ 1-ГИДРОКСИ-3-ОКСО-5,6-ДИГИДРО-3Н-ПИРРОЛО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ АГЕНТЫ

Разработан улучшенный метод получения и осуществлен синтез серии гетариламидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты. Изучена противотуберкулезная активность всех синтезированных соединений. Обсуждаются выявленные закономерности связи структура – биологическое действие.

**Ключевые слова:** гетариламиды, 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновые кислоты, амидирование, противотуберкулезная активность.

Эпидемия туберкулеза, охватившая весь земной шар, становится все более угрожающей проблемой современного человеческого сообщества. По данным Всемирной организации здравоохранения сегодня инфицирован практически каждый третий житель планеты. Ежегодно туберкулез уносит более 3 миллионов человеческих жизней, значительно опережая по этому печальному показателю малярию и другие инфекционные заболевания [2, 3]. Причина сложившейся ситуации кроется не столько в имеющем место во многих странах ухудшении социально-экономических условий жизни, как в появлении и глобальном распространении мультирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза, в борьбе с которыми известные средства бессильны [4, 5]. В связи с этим, поиск и создание новых, более эффективных и менее токсичных антимикобактериальных препаратов приобрели в наше время чрезвычайную актуальность. Для решения именно таких задач была создана международная программа *TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility)*, в рамках которой и выполнено настоящее исследование, цель которого – синтез и изучение противотуберкулезных свойств гетариламидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты **1**, **2**.

Понятно, что амидирование этилового эфира **3** в этаноле, с успехом использованное нами в синтезе алкиламидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты [1], при получении их гетероаналогов **1** или **2** желаемого результата не даст. Кроме того, предложенное ранее [6] длительное (до 20 ч) кипячение эфира **3** с 40% избытком гетариламина в бромбензоле эффективным тоже назвать сложно. На наш взгляд, гетариламиды 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты **1**, **2** наиболее удобно получать

\* Сообщение 121см. [1].

**Характеристики гетариламидов**  
**1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты 1а–у, 2а–с**

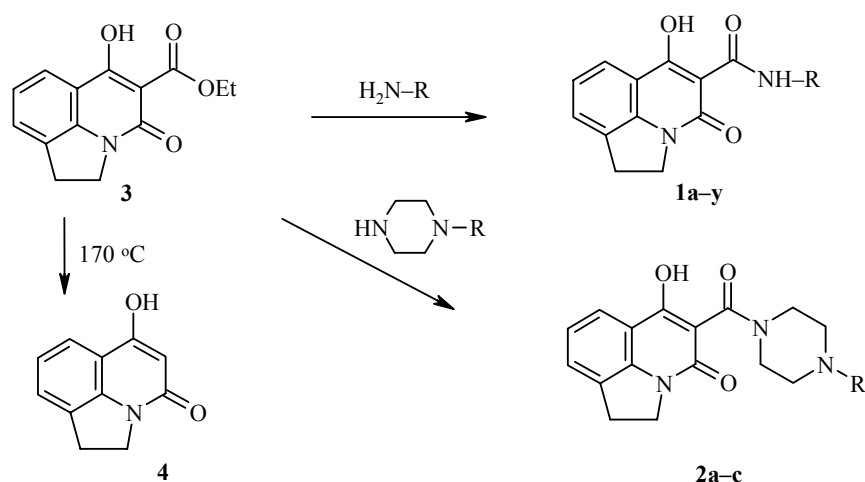
Соеди- нение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	Противотуберкулезная активность	
		С	Н	N			Задержка роста <i>M. tuberculosis</i> , % *	МИК, мкг/мл
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>1a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.57</u>	<u>4.35</u>	<u>13.79</u>	222–224	95	100	3.13
		66.44	4.26	13.67				
<b>1b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.55</u>	<u>4.21</u>	<u>13.58</u>	192–194	92	100	6.25
		66.44	4.26	13.67				
<b>1c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.36</u>	<u>4.15</u>	<u>13.60</u>	217–219	90	49	–
		66.44	4.26	13.67				
<b>1d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>63.25</u>	<u>4.17</u>	<u>13.08</u>	238–240	81	0	–
		63.16	4.05	13.00				
<b>1e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.32</u>	<u>4.66</u>	<u>13.01</u>	180–182	83	8	–
		67.28	4.71	13.08				
<b>1f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.24</u>	<u>4.79</u>	<u>13.18</u>	229–231	91	0	–
		67.28	4.71	13.08				
<b>1g</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.19</u>	<u>4.62</u>	<u>13.21</u>	253–255	94	25	–
		67.28	4.71	13.08				

<b>1h</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.37</u> 67.28	<u>4.80</u> 4.71	<u>13.15</u> 13.08	224–226	95	71	–
<b>1i</b>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>62.47</u> 62.34	<u>3.98</u> 3.92	<u>18.31</u> 18.17	252–254	80	25	–
<b>1j</b>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>62.40</u> 62.34	<u>3.88</u> 3.92	<u>18.24</u> 18.17	230–232	91	100	1.56
<b>1k</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>50.63</u> 57.50	<u>3.62</u> 3.54	<u>13.33</u> 13.41	271–273	87	61	–
<b>1l</b>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>58.61</u> 58.70	<u>3.92</u> 4.00	<u>12.78</u> 12.84	266–268	85	100	3.13
<b>1m</b>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>58.63</u> 58.70	<u>3.95</u> 4.00	<u>12.80</u> 12.84	237–239	88	100	1.56
<b>1n</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	<u>57.22</u> 57.13	<u>4.35</u> 4.29	<u>10.63</u> 10.52	196–198	90	100	6.25
<b>1o</b>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>67.24</u> 67.09	<u>5.71</u> 5.63	<u>9.30</u> 9.39	263–265	93	98	6.25
<b>1p</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>53.43</u> 53.50	<u>3.17</u> 3.21	<u>17.92</u> 17.82	270–272	88	100	1.56
<b>1q</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>54.95</u> 54.87	<u>3.60</u> 3.68	<u>17.00</u> 17.06	265–267	86	100	1.56
<b>1r</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>56.22</u> 56.13	<u>4.17</u> 4.12	<u>16.45</u> 16.36	234–236	82	100	0.78
<b>1s</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>57.20</u> 57.29	<u>4.42</u> 4.53	<u>15.63</u> 15.72	182–184	83	99	0.78

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>1t</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>57.18</u> 57.29	<u>4.44</u> 4.53	<u>15.67</u> 15.72	193–195	87	99	0.78
<b>1u</b>	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>65.97</u> 65.89	<u>4.16</u> 4.04	<u>16.07</u> 16.18	304–306	90	100	0.39
<b>1v</b>	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>62.73</u> 62.80	<u>3.69</u> 3.61	<u>11.44</u> 11.56	291–293	94	100	0.78
<b>1w</b>	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>51.55</u> 51.60	<u>2.67</u> 2.73	<u>9.58</u> 9.50	338–340	92	100	3.13
<b>1x</b>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>63.70</u> 63.65	<u>4.14</u> 4.01	<u>11.01</u> 11.13	282–284	95	100	6.25
<b>1y</b>	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>68.78</u> 68.86	<u>4.15</u> 4.22	<u>9.19</u> 9.27	295–297	93	0	–
<b>2a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	<u>61.37</u> 61.45	<u>5.61</u> 5.70	<u>11.43</u> 11.31	143–145	82	0	–
<b>2b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	<u>58.48</u> 58.37	<u>5.67</u> 5.76	<u>12.12</u> 12.01	201–203	75	0	–
<b>2c</b>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	<u>64.74</u> 64.86	<u>5.60</u> 5.68	<u>9.74</u> 9.87	209–211	71	0	–

\* Концентрация исследуемых веществ 6.25 мкг/мл.

простым нагреванием смеси эфира **3** и соответствующего первичного или вторичного гетариламина до температуры 160 °С в течение 3–5 мин при эквимольном соотношении реагентов. В принципе, такие реакции в большинстве случаев достаточно легко и с высокими выходами проходят без растворителя. Однако при сравнительно больших загрузках или при использовании аминов с высокими температурами плавления целесообразно добавление незначительного количества высококипящего растворителя, что позволяет получать конечные соединения более высокой степени чистоты. Здесь необходимо особо подчеркнуть, что объем добавляемого растворителя не должен быть слишком большим: оптимальное количество – 1 мл на 0.01 моль. В противном случае скорость реакции существенно снижается и для завершения амидирования понадобится несколько часов.



**1 a** R = пиридин-4-ил, **b** R = пиридин-3-ил, **c** R = пиридин-2-ил, **d** R = 3-гидроксипиридин-2-ил, **e** R = 3-метилпиридин-2-ил, **f** R = 4-метилпиридин-2-ил, **g** R = 5-метилпиридин-2-ил, **h** R = 6-метилпиридин-2-ил, **i** R = пириимидин-2-ил, **j** R = пиазин-2-ил, **k** R = тиазол-2-ил, **l** R = 4-метилтиазол-2-ил, **m** R = 5-метилтиазол-2-ил, **n** R = 4-этоксикарбонилметилтиазол-2-ил, **o** R = 4-(адамантил-1)тиазол-2-ил, **p** R = 1,3,4-тиадиазол-2-ил, **q** R = 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, **r** R = 5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, **s** R = 5-пропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, **t** R = 5-*изо*-пропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, **u** R = бензимидазол-2-ил, **v** R = бензтиазол-2-ил, **w** R = 6-бромбензтиазол-2-ил, **x** R = 6-метилбензтиазол-2-ил, **y** R = 4-(6-метилбензтиазол-2-ил)фенил; **2 a** R = COOEt, **b** R = Me·HCl, **c** R = CH<sub>2</sub>Ph·HCl

Трициклический эфир **3** довольно устойчив к нагреванию и без заметных превращений выдерживает температуру 215 °С [7]. Однако в условиях амидирования у него отмечается склонность к частичному разрушению сложноэфирной группировки и превращению в 1-гидрокси-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-3-он (**4**), который может загрязнять целевые амиды **1** или **2**. Ряд опытов, поставленных нами при различных температурах, показал, что, начиная с 170 °С, 2Н-производное **4**, судя по спектрам ЯМР <sup>1</sup>Н неочищенных веществ, действительно образуется в заметных количествах, увеличивающихся с повышением температуры. Идентифицирован 2Н-хинолин-3-он **4** по характерному синглетному сигналу протона Н-2

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)							
	1-OH (1H, с)	NH (1H, с)	Пирроло-хинолиновое ядро					R
			H-9 (1H, д)	H-7 (1H, д)	H-8 (1H, т)	5-CH <sub>2</sub> (2H, т)	6-CH <sub>2</sub> (2H, т)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>1a</b>	16.20	12.82	7.78 ( $J = 8.1$ )	7.43 ( $J = 7.2$ )	7.20 ( $J = 7.5$ )	4.32 ( $J = 7.9$ )	3.41 ( $J = 8.0$ )	8.48 (2H, д, $J = 6.2$ , H-2',6'); 7.55 (2H, д, $J = 6.2$ , H-3',4')
<b>1b</b>	16.16	12.69	7.73 ( $J = 8.1$ )	7.45 ( $J = 6.9$ )	7.17 ( $J = 7.5$ )	4.39 ( $J = 8.0$ )	3.44 ( $J = 8.0$ )	8.70 (1H, с, H-2'); 8.29 (1H, д, $J = 4.3$ , H-6'); 8.17 (1H, д, $J = 8.1$ , H-4'); 7.27 (1H, т, $J = 6.3$ , H-5')
<b>1c</b>	16.23	12.81	7.72 ( $J = 8.0$ )	7.46 ( $J = 7.0$ )	7.17 ( $J = 7.6$ )	4.42 ( $J = 7.8$ )	3.45 ( $J = 8.0$ )	8.34 (1H, д, $J = 4.8$ , H-6'); 8.23 (1H, д, $J = 8.8$ , H-3'); 7.82 (1H, т, $J = 7.8$ , H-4'); 7.07 (1H, т, $J = 6.2$ , H-5')
<b>1d</b>	16.32	12.70	7.73 ( $J = 7.9$ )	7.53 ( $J = 7.2$ )	7.22 ( $J = 7.5$ )	4.40 ( $J = 7.9$ )	3.46 ( $J = 7.9$ )	9.98 (1H, с, OH); 7.89 (1H, д, д, $J = 4.3$ и $J = 1.7$ , H-6'); 7.27 (1H, д, д, $J = 8.4$ и $J = 1.7$ , H-4'); 7.06 (1H, т, $J = 6.2$ , H-5')
<b>1e</b>	16.50	12.42	7.72 ( $J = 7.9$ )	7.57 ( $J = 7.2$ )	7.25 ( $J = 7.7$ )	4.39 ( $J = 7.9$ )	3.45 ( $J = 7.9$ )	8.29 (1H, д, $J = 4.7$ , H-6'); 7.69 (1H, д, $J = 6.5$ , H-4'); 7.21 (1H, т, $J = 5.8$ , H-5'); 2.33 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>1f</b>	16.28	12.74	7.73 ( $J = 8.1$ )	7.46 ( $J = 7.4$ )	7.17 ( $J = 7.6$ )	4.41 ( $J = 8.0$ )	3.45 ( $J = 7.9$ )	8.18 (1H, д, $J = 5.2$ , H-6'); 8.06 (1H, с, H-3'); 6.90 (1H, д, $J = 5.3$ , H-5'); 2.41 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>1g</b>	16.21	12.82	7.73 ( $J = 8.0$ )	7.58 ( $J = 7.0$ )	7.26 ( $J = 7.5$ )	4.38 ( $J = 8.1$ )	3.43 ( $J = 7.8$ )	8.22 (1H, с, H-6'); 8.05 (1H, д, $J = 8.6$ , H-3'); 7.66 (1H, д, $J = 8.6$ , H-4'); 2.32 (3H, с, CH <sub>3</sub> )

<b>1h</b>	16.23	12.79	7.71 ( <i>J</i> = 8.0)	7.54 ( <i>J</i> = 7.1)	7.22 ( <i>J</i> = 7.5)	4.37 ( <i>J</i> = 7.9)	3.43 ( <i>J</i> = 7.8)	7.96 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-3'); 7.66 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, H-4'); 7.00 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-5'); 2.46 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>1i</b>	16.35	13.18	7.74 ( <i>J</i> = 8.0)	7.61 ( <i>J</i> = 7.3)	7.25 ( <i>J</i> = 7.4)	4.37 ( <i>J</i> = 7.8)	3.43 ( <i>J</i> = 8.0)	8.74 (2H, д, <i>J</i> = 5.4, H-4',6'); 7.29 (1H, т, <i>J</i> = 4.6, H-5')
<b>1j</b>	15.78	13.03	7.73 ( <i>J</i> = 8.0)	7.52 ( <i>J</i> = 7.4)	7.22 ( <i>J</i> = 7.5)	4.39 ( <i>J</i> = 8.0)	3.45 ( <i>J</i> = 7.8)	9.43 (1H, с, H-3'); 8.39 (2H, д, <i>J</i> = 2.5, H-5',6')
<b>1k</b>	15.11	13.73	7.77 ( <i>J</i> = 8.2)	7.61 ( <i>J</i> = 7.2)	См. R	4.42 ( <i>J</i> = 8.1)	3.46 ( <i>J</i> = 8.0)	7.54 (1H, д, <i>J</i> = 3.7, H-5'); 7.32–7.27 (2H, м, H-8,4')
<b>1l</b>	15.24	13.58	7.76 ( <i>J</i> = 7.8)	7.57 ( <i>J</i> = 7.3)	7.26 ( <i>J</i> = 7.7)	4.42 ( <i>J</i> = 7.9)	3.47 ( <i>J</i> = 7.8)	6.74 (1H, с, H-5'); 2.34 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>1m</b>	15.22	13.49	7.73 ( <i>J</i> = 8.0)	7.54 ( <i>J</i> = 6.9)	7.23 ( <i>J</i> = 7.7)	4.40 ( <i>J</i> = 8.0)	3.45 ( <i>J</i> = 8.0)	7.14 (1H, с, H-4'); 2.43 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>1n</b>	15.16	13.62	7.76 ( <i>J</i> = 8.1)	7.56 ( <i>J</i> = 7.1)	7.25 ( <i>J</i> = 7.8)	4.42 ( <i>J</i> = 8.0)	3.47 ( <i>J</i> = 7.9)	7.01 (1H, с, H-5'); 4.14 (2H, к, <i>J</i> = 6.8, OCH <sub>2</sub> ); 3.68 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 1.28 (3H, т, <i>J</i> = 7.1, CH <sub>3</sub> )
<b>1o</b>	15.38	13.42	7.77 ( <i>J</i> = 8.1)	7.43 ( <i>J</i> = 7.0)	7.17 ( <i>J</i> = 7.8)	4.44 ( <i>J</i> = 8.1)	3.46 ( <i>J</i> = 8.0)	6.52 (1H, с, H-5'); 2.09 (3H, с, γ-Н-узловые адамантана); 1.97 (6H, м, δ-Н-мостиковые адамантана); 1.80 (6H, с, β-Н-мостиковые адамантана)
<b>1p</b>	14.79	14.11	7.78 ( <i>J</i> = 8.2)	7.63 ( <i>J</i> = 6.9)	7.29 ( <i>J</i> = 7.6)	4.44 ( <i>J</i> = 8.0)	3.48 ( <i>J</i> = 7.9)	9.20 (1H, с, H-5')
<b>1q</b>	14.75	13.94	7.74 ( <i>J</i> = 8.0)	7.62 ( <i>J</i> = 6.8)	7.28 ( <i>J</i> = 7.6)	4.40 ( <i>J</i> = 7.9)	3.44 ( <i>J</i> = 7.8)	2.67 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>1r</b>	14.85	13.89	7.74 ( <i>J</i> = 8.0)	7.57 ( <i>J</i> = 7.2)	7.25 ( <i>J</i> = 7.6)	4.43 ( <i>J</i> = 8.0)	3.47 ( <i>J</i> = 7.9)	3.05 (2H, к, <i>J</i> = 7.5, CH <sub>2</sub> ); 1.41 (3H, т, <i>J</i> = 7.7, CH <sub>3</sub> )

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>1s</b>	14.89	13.81	7.73 ( $J = 8.1$ )	7.49 ( $J = 7.1$ )	7.19 ( $J = 7.6$ )	4.44 ( $J = 8.0$ )	3.47 ( $J = 7.9$ )	2.99 (2H, т, $J = 7.5$ , $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.85 (2H, м, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$ ); 1.07 (3H, т, $J = 7.6$ , $\text{CH}_3$ )
<b>1t</b>	14.92	13.81	7.75 ( $J = 8.2$ )	7.50 ( $J = 7.0$ )	7.20 ( $J = 7.6$ )	4.45 ( $J = 7.9$ )	3.48 ( $J = 7.9$ )	3.38 (1H, м, CH); 1.46 (6H, д, $J = 6.5$ , $2\text{CH}_3$ )
<b>1u</b>	15.61	13.46	7.77 ( $J = 7.9$ )	7.63 ( $J = 7.2$ )	7.31 ( $J = 7.6$ )	4.39 ( $J = 7.9$ )	3.42 ( $J = 7.9$ )	12.29 (1H, с, NH); 7.50 (2H, м, H-4',7'); 7.14 (2H, м, H-5',6')
<b>1v</b>	14.84	13.96	7.80 ( $J = 8.0$ )	7.62 ( $J = 6.9$ )	7.29 ( $J = 7.6$ )	4.39 ( $J = 8.2$ )	3.44 ( $J = 8.0$ )	7.99 (1H, д, $J = 8.6$ , H-7'); 7.76 (1H, д, $J = 8.6$ , H-4'); 7.46 (1H, т, $J = 7.7$ , H-6'); 7.36 (1H, т, $J = 7.7$ , H-5')
<b>1w</b>	15.20	13.99	7.80 ( $J = 8.1$ )	7.65 ( $J = 7.1$ )	7.33 ( $J = 7.7$ )	4.43 ( $J = 7.9$ )	3.47 ( $J = 8.0$ )	8.23 (1H, с, H-7'); 7.74 (1H, д, $J = 8.6$ , H-4'); 7.60 (1H, д, $J = 8.5$ , H-5')
<b>1x</b>	14.90	13.94	7.74 ( $J = 8.0$ )	7.65 ( $J = 6.9$ )	7.33 ( $J = 7.8$ )	4.42 ( $J = 7.9$ )	3.45 ( $J = 8.0$ )	7.82 (1H, с, H-7'); 7.71 (1H, д, $J = 8.4$ , H-4'); 7.28 (1H, д, $J = 8.4$ , H-5'); 2.44 (3H, с, $\text{CH}_3$ )
<b>1y</b>	16.11	12.85	7.76 ( $J = 8.0$ )	7.59 ( $J = 7.2$ )	7.28 ( $J = 7.7$ )	4.40 ( $J = 7.8$ )	3.44 ( $J = 7.8$ )	8.08 (2H, д, $J = 8.7$ , H-2,6 $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.82 (2H, д, $J = 8.7$ , H-3,5 $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.90 (1H, д, $J = 8.4$ , H-4''); 7.86 (1H, с, H-7''); 7.34 (1H, д, $J = 8.4$ , H-5''); 2.46 (3H, с, $\text{CH}_3$ )
<b>2a</b>	11.15	-	7.66 ( $J = 7.9$ )	7.34 ( $J = 7.1$ )	7.08 ( $J = 7.5$ )	4.29 ( $J = 7.9$ )	3.40 ( $J = 8.1$ )	4.08 (2H, к, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2$ ); 3.49 (4H, уш. с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 2.95 (4H, уш. с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 1.25 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{CH}_3$ )
<b>2b</b>	См. R	-	7.70 ( $J = 7.8$ )	7.39 ( $J = 6.9$ )	7.11 ( $J = 7.6$ )	4.28 ( $J = 8.0$ )	3.40 ( $J = 8.0$ )	11.88 (2H, уш. с, OH + $\text{HN}^+$ ); 3.04 (8H, уш. с, $4\text{CH}_2$ пиперазина); 2.79 (3H, с, $\text{CH}_3$ )
<b>2c</b>	См. R	-	7.72 ( $J = 7.9$ )	См. R	7.13 ( $J = 7.5$ )	4.29 ( $J = 7.9$ )	3.41 ( $J = 7.9$ )	11.26 (2H, уш. с, OH + $\text{HN}^+$ ); 7.60 (2H, м, H-7 + H-4 $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.43 (4H, м, H-2,3,5,6 $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.38 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 3.13 (8H, уш. с, $4\text{CH}_2$ пиперазина)



в области 5.72 м. д. Хорошая растворимость позволяет легко избавляться от этой нежелательной примеси уже после однократной кристаллизации. Тем не менее, для предупреждения возможной побочной реакции следует тщательно соблюдать температурный режим, не допуская нагрева реакционной смеси выше 160 °С.

Полученные гетариламиды 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло-[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты **1** и **2** (табл. 1) представляют собой практически не растворимые в воде (за исключением гидрохло-ридов **2b,c**) бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества. Их строение подтверждено спектрами ЯМР <sup>1</sup>H, наложения сигналов в которых наблюдаются очень редко, что позволяет идентифицировать все протонсодержащие функциональные группы (табл. 2).

Противотуберкулезные свойства синтезированных гетариламидов **1** и **2** изучены радиометрическим методом [8, 9] с использованием питательной среды *BACTEC 12B* [10]. Результаты первичного микробиологического скрининга (первый уровень исследований) свидетельствуют о том, что многие из протестированных веществ в первоначальной концентрации 6.25 мкг/мл *in vitro* проявляют выраженный противотуберкулезный эффект, ингибируя рост *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 на 98–100% (табл. 1). Соединения, показавшие на данном этапе активность не ниже 90%, переводятся на следующий уровень скрининга для определения действительной минимальной ингибирующей концентрации (МИК). С учетом этого показателя (табл. 1) круг объектов, представляющих интерес для дальнейшего изучения, сократился до 5 веществ **1r–v**, поскольку перспективными, как правило, считаются образцы с МИК ≤ 1 мкг/мл.

Сопоставляя результаты проведенных микробиологических исследований с характером присутствующего в амидном фрагменте гетероцикла, отметим, что в ряду гетариламидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты **1**, **2** наблюдаются примерно такие же структурно-биологические закономерности, что и выявленные ранее среди соответствующих амидов 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот с низшими (C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>) алкильными заместителями при атоме азота хинолонового ядра. Например, в ряду изомерных пиридиламидов **1a–c** четко прослеживается зависимость противотуберкулезной активности от положения атома азота в пиридиновом цикле: 4 > 3 >> 2, причем гидроксильная или метильная группы в пиридил-2-амидном остатке (амиды **1d–h**) дезактивируют молекулу. Аналогичный эффект отмечен и у соответствующих 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов [11, 12]. В случае диазгетариламидов производные пиазина (амид **1j**) всегда оказываются активнее изомерных им производных пиримидина (амид **1i**), тогда как у тиадиазолил-2-амидов **1r–t** силу противомикробного действия определяет C<sub>(5)</sub>-алкильный заместитель. Среди производных тиазола (амиды **1k–o**) противотуберкулезные свойства заметно усиливает также алкильный заместитель в положении 5. Однако верным такой вывод можно считать только относительно метильной группы, поскольку длинноцепочный тетрадецильный радикал, как известно [13], приводит к полной утрате влияния на микобактериальную клетку. Все бензтиазолил-2-амиды **1v–x**,

равно как и аналогичные им производные 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот, способны активно задерживать рост микобактерий туберкулеза. Но если у первых, судя по значению МИК, с введением заместителей активность падает в ряду  $H > 6\text{-Br} > 6\text{-CH}_3$ , то у последних наблюдалась совершенно противоположная картина [14]. В то же время, роль фенильного ядра, помещенного между хиолин-3-карбамидным и 6-метилбензтиазольным фрагментами (амид **1y**) во всех случаях одинакова – оно вовсе лишает исследуемые вещества какого-либо проявления антимикобактериальных свойств [14]. Особый интерес представляет азабиозостер бензтиазолил-2-амида **1v** – бензимидазолил-2-амид **1u**. Экспериментально установлено, что замена атома серы на атом азота приводит к снижению МИК в два раза и поэтому ее можно признать весьма благоприятной. А вот к 4-замещенным пиперазин-1-ил амидам **2a–c** микобактерии туберкулеза оказались совершенно невосприимчивыми, хотя, например, во фторхинолоновых антибиотиках наличие этого гетероцикла считается обязательным структурным фрагментом [15].

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WM-360 (360 МГц) в растворе  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Этиловый эфир 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-2-карбоновой кислоты (**3**) получен по методике работы [7].

**Гетариламиды 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-2-карбоновой кислоты 1a–y, 2a** (общая методика). Смесь 2.59 г (0.01 моль) эфира **3**, 0.01 моль соответствующего гетариламина и 1 мл ДМФА перемешивают и выдерживают 3–5 мин при 160 °С. Реагенты при этом вначале растворяются, а затем наблюдается бурное выделение этанола, после чего конечный амид обычно начинает выкристаллизовываться из реакционной смеси. После охлаждения прибавляют 10–15 мл этанола и тщательно растирают. Осадок амида **1a–y** или **2a** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Кристаллизуют из ДМФА.

**Гидрохлориды пиперазин-1-ил-амидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-2-карбоновой кислоты 2b,c**. Полученные по методике предыдущего опыта основания пиперазин-1-ил-амидов **2b,c** суспендируют в 15 мл этанола, затем прибавляют раствор газообразного HCl в этаноле до pH 3 (осадок при этом растворяется), после чего оставляют на несколько часов в ледяной бане. Выделившиеся кристаллы гидрохлоридов пиперазин-1-иламидов **2b,c** отфильтровывают, промывают эфиром, сушат.

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Е. В. Моспанова, *XTC*, 1015 (2007).
2. [WHO Web Site](http://www.who.int/tb/en/). Links for an overview of tuberculosis worldwide. <http://www.who.int/tb/en/>
3. L. S. Efferen, *Curr. Opin. Pulm. Med.*, **3**, 131 (1997).

4. A. Fraser, M. Paul, A. Attamna, L. Leibovici, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **10**, 19 (2006).
5. A. Faustini, A. J. Hall, C. A. Perucci, *Thorax*, **61**, 158 (2006).
6. A. Kutyrev, T. Karpe, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 969 (1997).
7. И. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Е. В. Моспанова, О. В. Шишкин, *ХТС*, 718 (2006).
8. L. B. Heifets, in *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. B. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.
9. C. B. Inderleid, K. A. Nash, in *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.
10. S. H. Siddiqui, in *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, H. D. Isenberg (Ed.), American Society for Microbiology, Washington D. C., 1992, vol. 1, p. 5.14.2.
11. І. В. Українець, С. А. Ель Каяль, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Т. В. Алєєксева, *Вісник фармації*, № 1 (37), 12 (2004).
12. І. В. Українець, С. А. Ель Каяль, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Фарм. журн.*, № 4, 47 (2004).
13. Л. А. Петрушова, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2006.
14. Амжад Абу Шарх, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2003.
15. Г. А. Мокрушина, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 9, 5 (1995).

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

Поступило 27.03.2006