

И. В. Украинец, М. Амер, П. А. Безуглый, О. В. Горохова,  
Л. В. Сидоренко, А. В. Туров<sup>а</sup>

#### 4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

##### 56\*. 4-(АДАМАНТИЛ-1)ТИАЗОЛИЛ-2-АМИДЫ 1-R-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

Осуществлен синтез, изучена противотуберкулезная, анти-ВИЧ и противоопухолевая активность 4-(адамантил-1)тиазолил-2-амидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот. Предложен эффективный метод очистки производных 2-оксо-4-гидроксихинолина от солей металлов.

**Ключевые слова:** адамантан, 4-оксихинолон-2, тиазол, противотуберкулезное средство.

Уникальная по своему строению структура адамантана привлекла внимание химиков и биологов сравнительно недавно – с 1964 г., когда были получены первые данные о противовирусной активности 1-аминоадамантана [2]. С тех пор началось активное изучение химических и фармакологических свойств различных производных этого каркасного углеводорода, что привело к получению биологически активных веществ широкого спектра действия [2–11]. В таких соединениях адамантановый фрагмент благодаря своей ярко выраженной липофильной природе часто является фармакофором, ответственным за биологическую активность. Гетероциклический же фрагмент (или какой-либо другой) удобен в качестве функции, позволяющей широко варьировать структуру, а, следовательно, и свойства конечных соединений.

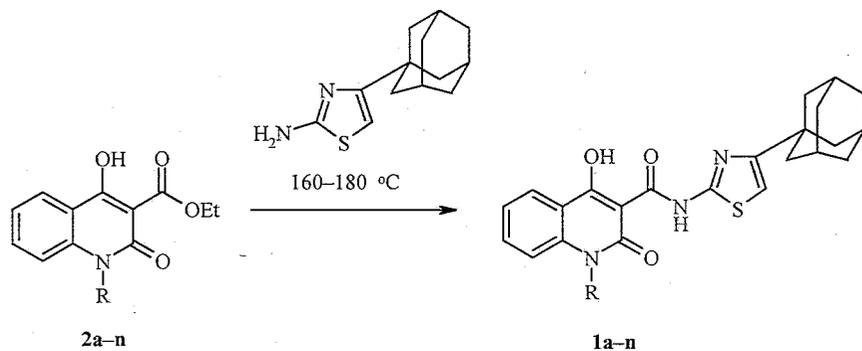
Исходя из этого, а также учитывая резко обострившуюся в последнее время во всем мире проблему лечения туберкулеза, нами в качестве потенциальных противотуберкулезных средств по разработанной ранее методике [12] синтезированы 4-(адамантил-1)тиазолил-2-амиды 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот (**1a–n**).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H амидов **1a–n** сигналы протонов всех функциональных групп достаточно легко интерпретируются по соответствующим химическим сдвигам, интенсивности и мультиплетности. Причем для 1-замещенного адамантанового фрагмента, как и следовало ожидать в соответствии с его симметрией, четко различаются три типа протонов – β, γ и δ [2] (табл. 1).

\* Сообщение 55 см. [1].

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д., амидов 1a–n

Соединение	ОН (1H, с)	NH (1H, с)	$\text{H}_{\text{аром}}$ хинолона				5-Н тиазола	Н адамантана			R
			5-Н (1H, д)	7-Н (1H, т)	8-Н (1H, д)	6-Н (1H, т)		$\gamma$ (3H, с)	$\delta$ (6H, с)	$\beta$ (6H, с)	
1a	15.04	13.59	8.04	7.74	7.46	7.33	6.85	2.05	1.92	1.74	12.19 (1H, с, NH)
1b	15.17	13.63	8.13	7.89	7.58	7.42	6.88	2.04	1.92	1.74	3.70 (3H, с, Me)
1c	15.06	13.34	8.13	7.85	7.59	7.36	6.78	2.05	1.93	1.75	4.35 (2H, к, $\text{NCH}_2$ ); 1.30 (3H, т, Me)
1d	15.14	13.49	8.12	7.80	7.57	7.38	6.80	2.02	1.91	1.74	6.00 (1H, м, $\text{CH}=\text{}$ ); 5.22 (2H, д, $\text{NCH}_2$ ); 4.97 (2H, д, $\text{CH}_2=\text{}$ )
1e	15.10	13.59	8.16	7.83	7.66	7.37	6.81	2.05	1.93	1.76	4.28 (2H, т, $\text{NCH}_2$ ); 1.76 (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , перекрывается $\beta$ -Н адамантана); 1.00 (3H, т, Me)
1f	15.13	13.44	8.14	7.82	7.59	7.38	6.83	2.04	1.93	1.75	4.29 (2H, т, $\text{NCH}_2$ ); 1.75 (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , перекрывается $\beta$ -Н адамантана); 1.42 (2H, м, $\text{CH}_2\text{Me}$ ); 0.95 (3H, т, Me)
1g	15.19	13.65	8.14	7.83	7.69	7.40	6.84	2.03	1.91	1.74	4.20 (2H, т, $\text{NCH}_2$ ); 2.28 (1H, м, CH); 0.94 (6H, д, 2Me)
1h	15.12	13.58	8.12	7.82	7.64	7.37	6.81	2.03	1.93	1.75	4.28 (2H, т, $\text{NCH}_2$ ); 1.75 (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , перекрывается $\beta$ -Н адамантана); 1.41 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2\text{Me}$ ); 0.90 (3H, т, Me)
1i	15.15	13.60	8.14	7.82	7.67	7.38	6.85	2.04	1.92	1.75	4.27 (2H, т, $\text{NCH}_2$ ); 1.75 (1H, CH, перекрывается $\beta$ -Н адамантана); 1.47 (2H, к, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 0.94 (6H, д, 2Me)
1j	15.15	13.64	8.14	7.85	7.66	7.40	6.84	2.05	1.93	1.75	4.30 (2H, т, $\text{NCH}_2$ ); 1.75 (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , перекрывается $\beta$ -Н адамантана); 1.36 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3\text{Me}$ ); 0.88 (3H, т, Me)
1k	15.14	13.59	8.13	7.83	7.65	7.40	6.83	2.04	1.92	1.75	4.29 (2H, т, $\text{NCH}_2$ ); 1.75 (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , перекрывается $\beta$ -Н адамантана); 1.37 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4\text{Me}$ ); 0.87 (3H, т, Me)
1l	15.16	13.65	8.13	7.82	7.68	7.39	6.86	2.04	1.92	1.74	4.27 (2H, т, $\text{NCH}_2$ ); 1.74 (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , перекрывается $\beta$ -Н адамантана); 1.29 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5\text{Me}$ ); 0.85 (3H, т, Me)
1m	15.13	13.63	8.14	7.84	7.66	7.40	6.81	2.05	1.93	1.75	4.32 (2H, т, $\text{NCH}_2$ ); 1.75 (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , перекрывается $\beta$ -Н адамантана); 1.27 (12H, м, $(\text{CH}_2)_6\text{Me}$ ); 0.85 (3H, т, Me)
1n	15.20	13.70	8.13	7.84	7.69	7.40	6.87	2.03	1.91	1.74	4.31 (2H, т, $\text{NCH}_2$ ); 1.74 (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , перекрывается $\beta$ -Н адамантана); 1.24 (14H, м, $(\text{CH}_2)_7\text{Me}$ ); 0.84 (3H, т, Me)



1, 2 a R = H; b R = Me; c R = Et; d R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; e R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; f R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; g R = *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; h R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; i R = *i*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; j R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; k R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>; l R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>; m R = C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>; n R = C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>

Наличие групп 4-ОН в структуре амидов **1a-n** (и родственных им соединений) обуславливает образование интенсивно окрашенных комплексов с солями никеля и, особенно, железа. По нашим данным, для 2% растворов амидов **1** порог чувствительности такой реакции составляет 3–5 мкг/мл. При более высоком содержании железа растворы приобретают желтую или темно-красную окраску. Способность амидов **1** образовывать окрашенные комплексы может быть использована при разработке методов их качественного и количественного анализа. Однако это свойство создает определенные трудности при их очистке. Наличие, практически всегда, во многих растворителях и вспомогательных реактивах солей металлов приводит к тому, что производные 2-оксо-4-гидроксихинолинов приобретают желтую окраску, от которой невозможно избавиться даже после многократной перекристаллизации. Если в случае водорастворимых гидрохлоридов диалкиламиноалкиламидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот [13] эта проблема легко решалась с помощью динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилона Б), то при очистке амидов **1a-n** этот метод оказался непригодным из-за плохой растворимости данного комплексона в органических растворителях. Решить поставленную задачу удалось с помощью дизамещенной соли этилендиаминтетрауксусной кислоты с триэтиламином. Достаточно высокая растворимость этой соли в ДМФА при комнатной температуре позволяет успешно использовать ее при очистке как амидов **1**, так и их структурных аналогов.

Сочетание в одной молекуле таких активных в отношении многих микроорганизмов молекулярных систем как хинолон, тиазол и адамантан позволяет предположить, что амиды **1a-n** будут влиять и на микобактерии туберкулеза. Действительно, микробиологические исследования, проведенные в рамках программы ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility, контракт № 01-AI-45246), показали, что большинство амидов **1a-n** в концентрации 12.5 мкг/мл вызывают существенное торможение роста *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 (табл. 2). Минимальная ингибирующая концентрация

наиболее активных из них – аллил- (**1d**) и изобутил- (**1g**) производных составляет, соответственно, 3.13 и 0.78 мкг/мл, что открывает реальные предпосылки для создания на их основе противотуберкулезных препаратов. Интересно, что эти же соединения проявляют активность и в отношении комплекса *Mycobacterium avium*, представляющего собой родственные виды нетуберкулезных микобактерий, вызывающих у человека заболевания, морфологически и клинически трудно отличимые от туберкулеза. Это обстоятельство выгодно отличает амиды **1d,g** от применяемых противотуберкулезных препаратов, которые, как известно [14], не действуют на возбудителей нетуберкулезных микобактериозов, и лечение таких заболеваний в настоящее время даже менее эффективно, чем туберкулеза.

Т а б л и ц а 2

Характеристики 4-(адамантил-1)тиазолил-2-амидов  
1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	Ингибирование роста <i>M. tuberculosis</i> H37Rv ATCC 27294 при с 12.5 мкг/мл, %
		С	Н	Н			
<b>1a</b>	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>65.49</u>	<u>5.85</u>	<u>9.81</u>	>340	95	59
		65.38	5.73	9.95			
<b>1b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>66.18</u>	<u>6.13</u>	<u>9.50</u>	281–283	97	81
		66.03	6.00	9.63			
<b>1c</b>	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>66.52</u>	<u>6.20</u>	<u>9.42</u>	254–256	90	28
		66.64	6.26	9.33			
<b>1d</b>	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>67.69</u>	<u>6.22</u>	<u>9.02</u>	230–232	93	95
		67.51	6.10	9.08			
<b>1e</b>	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>67.07</u>	<u>6.44</u>	<u>9.10</u>	239–241	94	51
		67.22	6.51	9.04			
<b>1f</b>	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>67.80</u>	<u>6.71</u>	<u>8.72</u>	181–183	88	49
		67.75	6.74	8.78			
<b>1g</b>	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>67.87</u>	<u>6.83</u>	<u>8.66</u>	201–203	91	99
		67.75	6.74	8.78			
<b>1h</b>	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>68.09</u>	<u>6.87</u>	<u>8.64</u>	194–196	92	18
		68.26	6.96	8.53			
<b>1i</b>	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>68.11</u>	<u>7.08</u>	<u>8.58</u>	213–215	87	12
		68.26	6.96	8.53			
<b>1j</b>	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>68.88</u>	<u>7.25</u>	<u>8.20</u>	172–174	90	7
		68.75	7.16	8.29			
<b>1k</b>	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>69.07</u>	<u>7.48</u>	<u>8.19</u>	166–168	89	0
		69.20	7.36	8.07			
<b>1l</b>	C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>69.60</u>	<u>7.67</u>	<u>7.92</u>	175–177	90	3
		69.63	7.54	7.86			
<b>1m</b>	C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>70.22</u>	<u>7.60</u>	<u>7.73</u>	131–133	87	14
		70.04	7.71	7.67			
<b>1n</b>	C <sub>33</sub> H <sub>44</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>70.48</u>	<u>7.97</u>	<u>7.35</u>	150–152	92	15
		70.43	7.88	7.47			

Некоторые из синтезированных нами веществ (амиды **1a,b,d**) были протестированы также в качестве потенциальных анти-ВИЧ и противоопухолевых агентов. Исследование воздействия этих соединений на зараженные вирусом СПИДа клетки лимфоцитов, проведенное по методу [15], показало, что они не обладают этим видом активности. Мало активными амиды **1a,b,d** оказались и в отношении основных разновидностей злокачественных опухолей человека: лейкемии (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), рака легких (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), толстой кишки (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), рака ЦНС (SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланомы (LOX IM VI, MALME-3M, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257), рака яичников (IGR-OV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8), почек (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, SN12C, TK-10, UO-31), простаты (PC-3, DU-145) и молочной железы (MCF7, MCF7). Исследования /ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, MDA-N, BT-549 проведены в опытах *in vitro* в Национальном институте рака (США) по методу [16].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС.

**4-(Адамантил-1)тиазолил-2-амиды 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот (1a-n)** (общая методика). Смесь 0.01 моль этилового эфира соответствующей 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты **2**, 2.34 г (0.01 моль) 2-амино-4-(адамантил-1)тиазола и 1 мл ДМФА перемешивают и выдерживают при 160–180 °С 10 мин. Охлаждают, добавляют 30 мл этилового спирта, тщательно перемешивают и осадок отфильтровывают. Полученный амид **1** промывают на воронке спиртом, сушат. Кристаллизуют из ДМФА, добавляя при необходимости раствор дизамещенной соли этилендиаминтетрауксусной кислоты с триэтиламином в ДМФА.

**Методика приготовления раствора дизамещенной соли этилендиаминтетрауксусной кислоты с триэтиламином в ДМФА.** Смесь 2.92 г (0.01 моль) этилендиамин-тетрауксусной кислоты, 2.8 мл (0.02 моль) триэтиламина и 40 мл свежеперегнанного ДМФА перемешивают до растворения осадка (для ускорения реакции возможно нагревание реакционной смеси до 50 °С). Оставляют на несколько часов при комнатной температуре, после чего фильтруют. Полученный раствор хранят в плотно укупоренной таре.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. І. В. Українець, Джарагат Нідаль Амін, П. О. Безуглий, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Вісник фармації*, № 1, 13 (2000).
2. Е. И. Багрий, *Адамантаны. Получение, свойства, применение*, Наука, Москва, 1989, 264.
3. Н. В. Климова, Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин, Г. В. Пушкарь, О. Л. Самсонова, М. Б. Ефимовцева, Р. Ф. Большакова, С. Б. Серединин, Пат. России 2104994; *РЖХим.*, 1037П (1999).
4. Н. И. Чернобровин, Ю. В. Кожевников, В. С. Залесов, К. В. Долбилкин, Т. Г. Разепина, А. с. СССР 1078854; *РЖХим.*, 2085П (1993).
5. W. E. Childers, M. A. Abou-Gharbia, US Pat. 4873331; *РЖХим.*, 17089П (1991).

6. I. Bregovec, M. Maksimovic, V. Kilibarda, Z. Binenfeld, *Acta pharm. (Croat.)*, **42**, 251 (1992).
7. N. Takahashi, D. Mochizuki, US Pat. 5650406; *РЖХим.*, 5085П (1999).
8. Н. И. Авдоница, Н. В. Климова, А. С. Лебедева, А. М. Лихошерстов, Б. М. Пятин, А. П. Сколдинов, И. В. Черняков, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 2, 34 (1995).
9. Ю. Н. Климочкин, И. К. Моисеев, Г. В. Владыко, Л. В. Коробченко, Е. И. Бореко, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 7, 46 (1991).
10. A. Chimiggi, R. Gitto, S. Grasso, A. Monforte, M. Zappala, *Farmaco*, **49**, 649 (1994).
11. E. Antoniadou-Vyza, N. Avramidis, A. Kourounakis, L. Hadjipetrou, *Arch. Pharm.*, **331**, No. 2, 72 (1998).
12. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Е. А. Таран, Джарадат Нидаль Амин, И. Ю. Петухова, *ХТС*, 203 (2000).
13. И. В. Украинец, П. А. Безутлый, О. В. Горохова, С. Г. Таран, В. И. Трескач, Пат. Украины 24967; *Б. И.*, № 6 (1998).
14. *Руководство по медицине. Диагностика и терапия*, под ред. Р. Беркоу, Э. Флетчера, Мир, Москва, 1997, **1**, 93.
15. O. W. Weislow, R. Kiser, D. Fine, J. Bader, R. H. Shoemaker, M. R. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.*, **81**, 577 (1989).
16. M. R. Boyd, *Princ. and Pract. Oncology*, **3**, No. 10, 1 (1989).

Национальная фармацевтическая академия  
Украины, Харьков 61002  
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило в редакцию 01.06.2000

<sup>3</sup>Киевский национальный университет  
им. Тараса Шевченко, Киев 01030