

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, Л. А. Петрушова, О. В. Горохова

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

90.* СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-МЕТИЛТИАЗОЛИЛ-2-АМИДОВ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Рассмотрено несколько вариантов синтеза сложных эфиров галогензамещенных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, взаимодействием которых с 2-амино-4-метилтиазолом получены соответствующие гетариламида. Приводятся результаты изучения противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

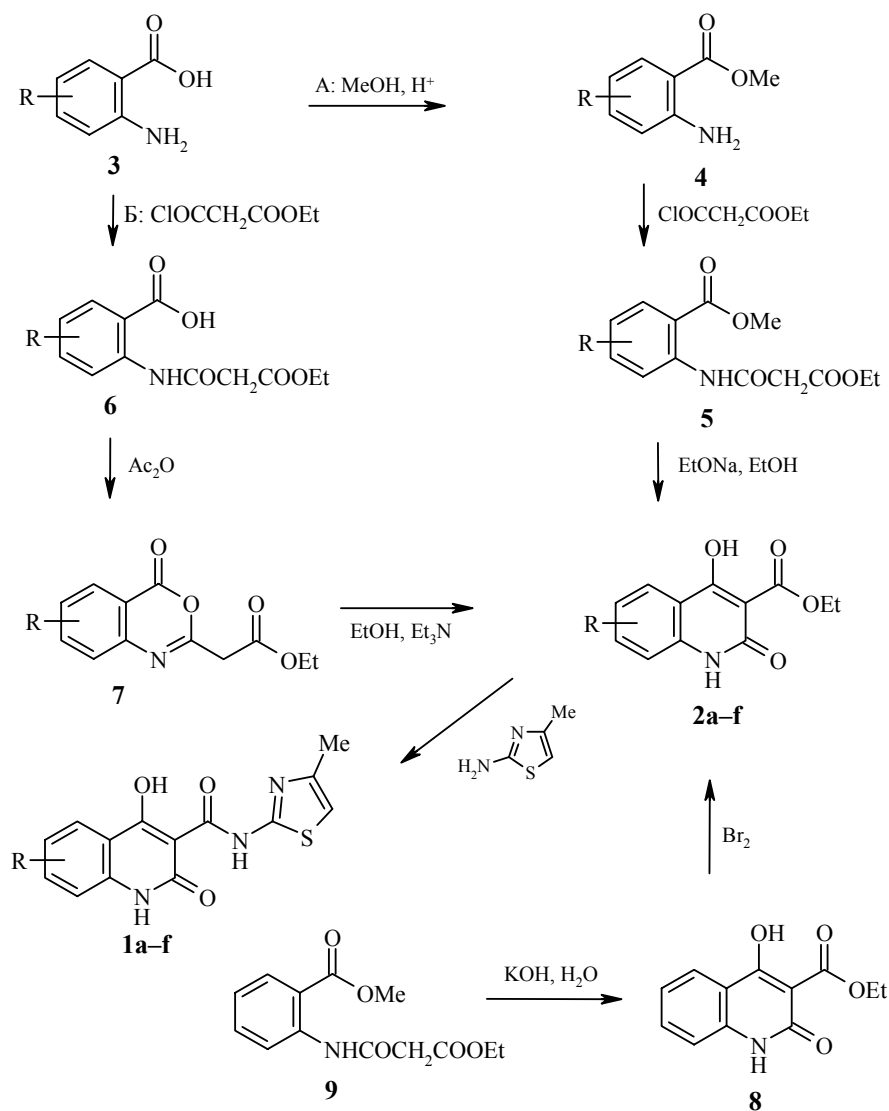
Ключевые слова: амиды, 2-амино-4-метилтиазол, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, противотуберкулезная активность.

С момента появления на рынке лекарственных средств первых фторхинолоновых антибиотиков во всем мире проводятся широкие исследования по синтезу и изучению биологических свойств их многочисленных структурных аналогов. Результатом таких исследований стало регулярное внедрение в медицинскую практику новых препаратов этой группы, более эффективных и безопасных [2]. При этом неоднократно отмечалось, что атом галогена в бензольной части молекулы хинолонов, особенно в положении 6, всегда благоприятно воздействует на уровень оказываемого ими противомикробного действия [3]. Долгое время наиболее активными считались 6-фторпроизводные, однако позже было убедительно показано, что для получения высокоактивных соединений наличие атома фтора у C₍₆₎ не обязательно – аналогичный эффект могут оказывать другие гало-гены [4] и даже их отсутствие [5].

Исходя из этого, нами предпринята попытка модифицировать описанные ранее метилзамещенные тиазолил-2-амиды 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, показавшие в опытах *in vitro* высокую противотуберкулезную активность [6], путем введения галогенов в хинолиновый фрагмент молекулы.

Синтез 4-метилтиазолил-2-амидов галогензамещенных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1a–f** возможен несколькими путями, принципиальные различия между которыми заключаются в методах получения исходных сложных эфиров соответствующих хинолин-3-карбоновых кислот **2**, которые затем уже легко могут быть превращены в целевые гетариламида. Прежде всего, это традиционный способ, предполагающий этерификацию антралиловых кислот **3**, ацилирование полученных

* Сообщение 89 см. [1].



1, 2 a R = 6-F, **b** R = 6,7-F₂, **c** R = 6-Cl, **d** R = 7-Cl, **e** R = 6-Br, **f** R = 6-I

при этом алкилантранилатов **4** этоксималонилхлоридом и циклизацию образовавшихся этиловых эфиров 2-карбалкоксималонаниловых кислот **5** в хинолыны **2** в условиях реакции Дикмана (метод А). Данный метод хорошо воспроизводится и позволяет получать 4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолины **2** с удовлетворительными выходами. Однако трудоемкая, редко дающая высокие выходы этерификация антраниловых кислот с учетом высокой стоимости их галогензамещенных производных существенно снижает эффективность метода в целом.

Избежать этого недостатка позволяет иная синтетическая схема, при реализации которой антраниловые кислоты непосредственно ацилируются этоксималонилхлоридом. Полученные этиловые эфиры 2-карбоксималонаниловых кислот **6** под воздействием уксусного ангидрида конденсируются в 2-этоксикарбонилметил-3,1-бензоксазин-4-оны **7**, которые, в свою очередь, при обработке триэтиламинем в абсолютном метило-

спирте рециклизуются в эфиры хинолин-3-карбоновых кислот **2** (метод Б). Вся цепочка отмеченных химических превращений осуществима без выделения промежуточных соединений при сохранении высоких выходов конечных продуктов, что позволяет рекомендовать данный способ как препаративный.

Возможен также еще один вариант синтеза эфиров **2** – галогенирование предварительно полученного незамещенного этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**8**). Существенное преимущество этого способа – возможность гетероциклизации диэфира **9** гидроксидами щелочных металлов в водной среде [7], тогда как его замещенные в ароматическом кольце аналоги **5** в таких условиях гидролизуются. Тем не менее, на последующей стадии это преимущество теряется, поскольку галогенирование эфиров **8** в положение 6 хинолонового ядра возможно только в тщательно обезвоженных растворителях и изучено пока только на примере бромирования [1] и поэтому в качестве альтернативы методам А и Б нами не рассматривалось.

Полученные этиловые эфиры **2** (табл. 1) при сплавлении с эквимольным количеством 4-метилтиазолил-2-амин с высокими выходами образуют целевые гетариламиды галогензамещенных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1a–f**, представляющие собой практически не растворимые в воде бесцветные кристаллические вещества (табл. 2). Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными спектров ЯМР ¹H (табл. 3).

Т а б л и ц а 1

Характеристики этиловых эфиров галогензамещенных
4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **2a–f**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С* (разл.)	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
2a	C ₁₂ H ₁₀ FNO ₄	<u>57.44</u>	<u>4.17</u>	<u>5.42</u>	~200	80 (Б)
		57.37	4.01	5.58		
2b	C ₁₂ H ₉ F ₂ NO ₄	<u>53.69</u>	<u>3.35</u>	<u>5.28</u>	~200	78 (Б)
		53.54	3.37	5.20		
2c	C ₁₂ H ₁₀ ClNO ₄	<u>53.80</u>	<u>3.71</u>	<u>5.31</u>	~200	57 (А), 83 (Б)
		53.85	3.77	5.23		
2d	C ₁₂ H ₁₀ ClNO ₄	<u>53.93</u>	<u>3.76</u>	<u>5.16</u>	~200	80 (Б)
		53.85	3.77	5.23		
2e	C ₁₂ H ₁₀ BrNO ₄	<u>46.11</u>	<u>3.30</u>	<u>4.61</u>	~200	85 (Б)
		46.18	3.23	4.49		
2f	C ₁₂ H ₁₀ INO ₄	<u>40.27</u>	<u>2.66</u>	<u>3.78</u>	~200	82 (Б)
		40.14	2.81	3.90		

* Все эфиры **2** при температуре ~200 °С не плавясь превращаются в вещества с т. пл. >320 °С, которые очевидно являются галогензамещенными аналогами 6,7,8-триоксиди-хинолино[3,4-*b*;3',4'-*e*]-4Н-пиранов [12].

Характеристики 4-метилтиазолил-2-амидов 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот 1a–f

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (разл.)	Выход, %	Задержка роста <i>M. tuberculosis</i> при с 6.25 мкг/мл, %	МИК*, %, при с 6.25 мкг/мл
		С	Н	N				
1a	C ₁₄ H ₁₀ FN ₃ O ₃ S	<u>52.50</u>	<u>3.24</u>	<u>13.25</u>	296	91	100	0.39
		52.66	3.16	13.16				
1b	C ₁₄ H ₉ F ₂ N ₃ O ₃ S	<u>49.77</u>	<u>2.80</u>	<u>12.40</u>	253	90	100	0.39
		49.85	2.69	12.46				
1c	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S	<u>50.19</u>	<u>3.08</u>	<u>12.62</u>	285	92	99	0.39
		50.08	3.00	12.51				
1d	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S	<u>50.22</u>	<u>3.13</u>	<u>12.45</u>	294	95	100	0.78
		50.08	3.00	12.51				
1e	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O ₃ S	<u>44.17</u>	<u>2.59</u>	<u>11.16</u>	306	94	99	0.39
		44.23	2.65	11.05				
1f	C ₁₄ H ₁₀ IN ₃ O ₃ S	<u>39.44</u>	<u>2.28</u>	<u>9.75</u>	313	87	100	0.78
		39.36	2.36	9.84				

* МИК – минимальная ингибирующая концентрация.

Противотуберкулезные свойства амидов **1a–f** изучены Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний США в рамках программы ТААСФ – Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility – радиометрическим методом [8–11]. Полученные результаты (табл. 2) свидетельствуют о том, что 4-метилтиазолил-2-амиды галогензамещенных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1a–f** при с 6.25 мкг/мл способны ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* ATCC 27294 на 99–100% независимо от природы галогена в хинолиновом ядре, а их истинная МИК по сравнению с незамещенным аналогом [6] снижается в 2–4 раза.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС.

4-Метилтиазолил-2-амиды галогензамещенных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот 1a–f (общая методика). Смесь 0.01 моль этилового эфира соответствующей 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **2**, 1.14 г (0.01 моль) 2-амино-4-метилтиазола и 1–2 мл ДМФА перемешивают и выдерживают 3 мин на металлической бане при 160–180 °С. Охлаждают, прибавляют 30 мл спирта, тщательно перемешивают и фильтруют. Полученный амид **1** промывают на фильтре спиртом, сушат. Кристаллизуют из ДМФА.

Этиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-6-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2c). А. К раствору 17.15 г (0.1 моль) 5-хлорантраниловой кислоты **3** в 100 мл метанола осторожно прибавляют 17 мл конц. H₂SO₄, после чего реакционную смесь выдерживают 15 ч на кипящей водяной бане. Избыток метанола удаляют, остаток охлаждают, прибавляют 200 мл холодной воды, а затем Na₂CO₃ до pH 8 водного слоя. Выделившийся

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)									
	4-OH (1H, c)	NH (1H, c)	NH (1H, c)	H аром. хинолона			H аром. тиазола (1H, c)	CH ₃ (3H, c)	COOCH ₂ CH ₃	
				H-5 (1H)	H-7 (1H)	H-8 (1H)			CH ₂ (2H, к, $J=7.0$)	CH ₃ (3H, т, $J=7.0$)
2a	13.20	11.33	–	7.76–7.34 (3H, м)			–	–	4.33	1.30
2b	13.30	11.62	–	7.87 (м)	–	7.19 (м)	–	–	4.30	1.27
2c	13.28	11.46	–	7.88 (д, $J=2.6$)	7.65 (д, д, $J=9.0, J=2.6$)	7.27 (д, $J=9.0$)	–	–	4.31	1.30
2d	13.15	11.25	–	7.75 (д, $J=8.9$)	7.17 (д, д, $J=8.9$, $J=2.4$, H-6)	7.26 (д, $J=2.4$)	–	–	4.30	1.29
2e	13.22	11.67	–	8.01 (д, $J=2.4$)	7.74 (д, д, $J=9.0, J=2.4$)	7.22 (д, $J=9.0$)	–	–	4.36	1.37
2f	13.24	11.56	–	8.18 (д, $J=2.2$)	7.87 (д, д, $J=8.8$, $J=2.2$)	7.08 (д, $J=8.8$)	–	–	4.32	1.30
1a	15.00	13.67	12.24	7.78–7.35 (3H, м)			6.91	2.25	–	–
1b	14.76	13.45	12.34	7.90 (м)	–	7.22 (м)	6.88	2.24	–	–
1c	14.87	13.50	12.37	7.92 (с)	7.72 (д, д, $J=8.7$, $J=2.4$)	7.40 (д, $J=9.0$)	6.90	2.30	–	–
1d	14.96	13.49	12.25	7.94 (д, $J=8.7$)	7.33 (д, $J=8.7$, H-6)	7.27 (с)	6.87	2.25	–	–
1e	15.07	13.53	12.33	8.08 (с)	7.85 (д, д, $J=9.0$, $J=2.7$)	7.35 (д, $J=9.0$)	6.91	2.30	–	–
1f	14.92	13.41	12.28	8.23 (с)	7.95 (д, д, $J=8.9$, $J=2.2$)	7.20 (д, $J=8.9$)	6.87	2.30	–	–

5-хлорметилантранилат **4** экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Органические вытяжки объединяют, растворитель отгоняют. Получают 12.8 г (69%) технического метилантранилата **4**, который без дополнительной очистки подвергают ацилированию: растворяют в 100 мл CH_2Cl_2 , прибавляют 10.6 мл (0.076 моль) триэтиламина, а затем при охлаждении и перемешивании по каплям 11.44 г (0.076 моль) этоксималонилхлорида и оставляют при комнатной температуре на 4–5 ч. Затем реакционную смесь разбавляют водой, органический слой отделяют, сушат безводным CaCl_2 . Растворитель отгоняют (в конце при пониженном давлении). К остатку (2-карбометоксианилид **5**) прибавляют раствор этилата натрия [из 2.3 г (0.1 моль) металлического натрия и 150 мл абсолютного спирта], кипятят 30 мин на водяной бане, после чего нагревание прекращают и оставляют на 7–8 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют разбавленной HCl (1:1) до pH 4.5–5.0. Осадок эфира **2c** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 15.25 г (57% в пересчете на 5-хлорантраниловую кислоту **3**).

Б. Ацилируют 17.15 г (0.1 моль) 5-хлорантраниловой кислоты **3** этоксималонилхлоридом по методике предыдущего опыта. После удаления растворителя остаток (2-карбомоксианилид **6**) кипятят 3 ч в 150 мл As_2O_3 . Избыток конденсирующего агента отгоняют, к полученному бензоксазин-4-ону **7** прибавляют 100 мл абсолютного этанола, 20 мл триэтиламина и кипятят 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, обрабатывают аналогично методу А. Выход 22.21 г (83%).

Смешанная проба образцов эфира **2c**, полученных различными методами, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР ^1H этих соединений идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, Л. В. Сидоренко, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *Журн. орг. фарм. хим.*, **2**, вып. 3(7), 26 (2004).
2. E. Rubinstein, *Chemotherapy*, **47**, 3 (2001).
3. Г. А. Мокрушина, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 9, 5 (1995).
4. P. C. Hannan, R. F. Goodwin, *Res. Vet. Sci.*, **49**, 203 (1990).
5. P. Grohs, S. Houssaye, A. Aubert, L. Gutmann, E. Varon, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47**, 3542 (2003).
6. И. В. Украинец, И. В. Горлачева, О. В. Горохова, П. А. Безуглый, Л. В. Сидоренко, *Фарм. журн.*, № 1, 75 (2000).
7. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева, *ХТС*, 958 (1994).
8. L. Collins, S. G. Franzblau, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 1004 (1997).
9. S. H. Siddiqui, in *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, H. D. Isenberg (Ed.), American Society for Microbiology, Washington D. C., 1992, **1**, p. 5.14.2.
10. L. V. Heifets, in *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. V. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.
11. C. B. Inderleid, K. A. Nash, in *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.
12. И. В. Украинец, Е. А. Таран, О. В. Шишкин, О. В. Горохова, С. Г. Таран, Джарадат Нидаль Амин, А. В. Туров, *ХТС*, 516 (2000).

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

Поступило в редакцию 15.09.2004