

И. В. Украинец*, Лю Янян, А. А. Ткач, А. В. Туров^а,
О. С. Головченко

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

171*. СИНТЕЗ, ИЗОМЕРИЯ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ АЛКИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ 1R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН- 3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

С целью выявления закономерностей связи структура – противотуберкулезная активность реакцией гидразидов 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот с низшими диалкилкетонами синтезированы соответствующие алкилиденгидразиды. Методом спектроскопии ЯМР установлено, что гидразоны, полученные на основе несимметричного метилэтилкетона, существуют преимущественно в виде *E*-изомера. Показано, что наличие двух алифатических заместителей в алкилиденном фрагменте исследуемых соединений приводит к существенному снижению антимикобактериальных свойств.

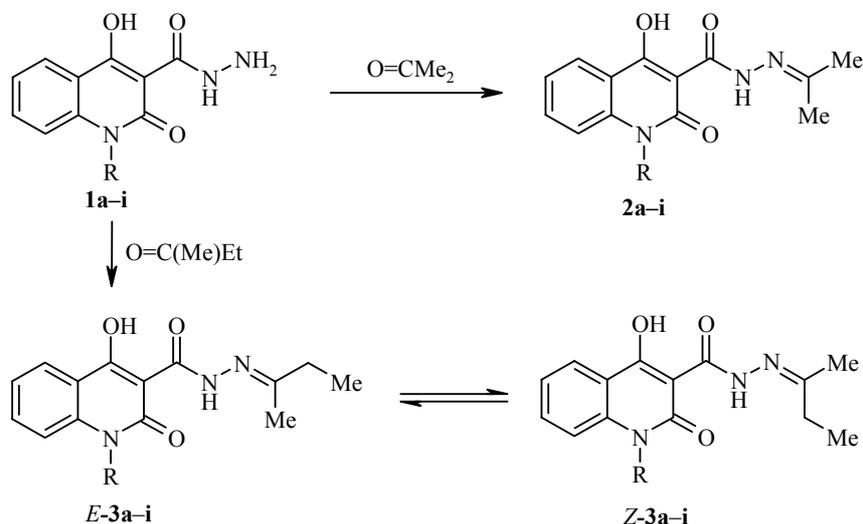
Ключевые слова: гидразоны, 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, изомерия, противотуберкулезная активность.

Химическая модификация известных лекарств – один из наиболее широко используемых в настоящее время приемов устранения их отдельных недостатков [2]. В качестве одного из самых показательных примеров успешности и перспективности такого подхода к решению проблемы поиска и создания новых более эффективных лекарств для борьбы с туберкулезом можно привести давно и хорошо известный изониазид. Уже более 50 лет этот препарат неизменно остается одним из основных химиотерапевтических средств для лечения различных форм туберкулеза. Вместе с тем, реакцией с разнообразными альдегидами и кетонами на его основе были созданы, успешно используются в медицинской практике [2, 3] и, что особенно важно, продолжают интенсивно разрабатываться [4–14] многочисленные гидразоны, отличающиеся улучшенными фармацевтическими и (или) фармакокинетическими свойствами.

Этот же принцип положен в основу и нашего исследования, цель которого – проследить, как отразится на биологических свойствах бензилиденгидразидов 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, хорошо зарекомендовавших себя в качестве потенциальных противотуберкулезных агентов [15–19], замена использованных при их получении бензальдегидов низшими алифатическими кетонами.

* Сообщение 170 см. [1].

После взаимодействия гидразидов 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1a–i** с ацетоном или метилэтилкетон, являющихся одновременно и растворителями, соответствующие *изо*-пропилиден- и *втор*-бутилиденпроизводные **2a–i** и **3a–i** выделены с препаративно высокими выходами (табл. 1).



1–3 a R = H, **b** R = Me, **c** R = Et, **d** R = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, **e** R = C_3H_7 , **f** R = C_4H_9 ,
g R = C_5H_{11} , **h** R = C_6H_{13} , **i** R = C_7H_{15}

Все полученные соединения представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей, практически нерастворимые в воде.

Все содержащие протоны функциональные группы *изо*-пропилиденгидразидов **2a–i** легко идентифицируются по соответствующим сигналам в спектрах ЯМР ^1H (табл. 2). В синтезе *втор*-бутилиденгидразидов **3a–i** использован несимметричный метилэтилкетон, и в их спектрах наряду с сигналами основного вещества четко видны примеси минорных компонентов. Для свежеприготовленных растворов в ДМСО количество примеси в каждом случае близко к 10%. Однако уже после нескольких часов содержание минорного компонента в смеси возрастает почти вдвое и достигает в среднем 20–22% и далее практически не меняется в течение месяца. Наиболее вероятной причиной наблюдаемого эффекта является возможность различной ориентации метильной и этильной групп алкилиденового фрагмента *втор*-бутилиденгидразидов **3a–i** относительно двойной связи углерод–азот с образованием геометрических *Z*- и *E*-изомеров, что представляет интерес для более детальных структурных исследований.

Строение основного и минорного компонентов доказано на примере *втор*-бутилиденгидразида **3b**, для чего помимо спектра ЯМР ^1H мы дополнительно измеряли его спектр на ядрах ^{13}C , а также произвели эксперименты по гомоядерной (COSY, NOESY) и гетероядерной ^1H – ^{13}C (HMQC, HMBC) корреляциям. Это позволило произвести надежное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C и сделать выводы о геометрическом строении молекулы.

Таблица 1

Характеристики алкилиденгидразидов 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот 2 и 3

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	Противо-туберкулезная активность. Задержка роста <i>M. tuberculosis</i> , % *
		С	Н	Н			
2a	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	<u>60.36</u>	<u>5.16</u>	<u>16.08</u>	316 (разл.)	97	2
		60.23	5.05	16.21			
2b	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>61.68</u>	<u>5.62</u>	<u>15.50</u>	216–218	92	9
		61.53	5.53	15.38			
2c	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>62.59</u>	<u>6.08</u>	<u>14.71</u>	192–194	90	7
		62.71	5.96	14.62			
2d	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>64.27</u>	<u>5.80</u>	<u>13.92</u>	170–172	87	8
		64.20	5.72	14.04			
2e	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>63.64</u>	<u>6.47</u>	<u>14.08</u>	155–157	85	16
		63.77	6.36	13.94			
2f	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>64.87</u>	<u>6.83</u>	<u>13.47</u>	141–143	82	12
		64.74	6.71	13.32			
2g	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>65.76</u>	<u>7.13</u>	<u>12.63</u>	132–134	81	4
		65.63	7.04	12.76			
2h	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₃	<u>66.36</u>	<u>7.45</u>	<u>12.38</u>	89–91	83	9
		66.45	7.34	12.24			
2i	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₃	<u>67.06</u>	<u>7.50</u>	<u>11.64</u>	83–85	85	5
		67.20	7.61	11.76			
3a	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>61.65</u>	<u>5.62</u>	<u>15.49</u>	292 (разл.)	93	21
		61.53	5.53	15.38			
3b	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>62.82</u>	<u>5.87</u>	<u>14.52</u>	177–179	87	15
		62.71	5.96	14.62			
3c	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>63.63</u>	<u>6.25</u>	<u>14.08</u>	168–170	84	14
		63.77	6.36	13.94			
3d	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>65.28</u>	<u>6.20</u>	<u>13.55</u>	110–112	87	9
		65.16	6.11	13.41			
3e	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>64.63</u>	<u>6.84</u>	<u>13.22</u>	96–98	84	7
		64.74	6.71	13.32			
3f	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>65.75</u>	<u>7.13</u>	<u>12.89</u>	93–95	81	13
		65.63	7.04	12.76			
3g	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₃	<u>66.33</u>	<u>7.48</u>	<u>12.37</u>	90–92	79	27
		66.45	7.34	12.24			
3h	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₃	<u>67.35</u>	<u>7.52</u>	<u>11.64</u>	74–76	84	12
		67.20	7.61	11.76			
3i	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₃	<u>68.03</u>	<u>7.98</u>	<u>11.45</u>	69–71	83	5
		67.90	7.87	11.31			

* Концентрация исследуемых веществ 6.25 мкг/мл.

Спектры ЯМР ¹H алкилиденгидразидов 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидроинолин-3-карбоновых кислот 2 и 3

Со-единение	Соотношение изомеров Z:E	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц) *										R
		NH=N= (1H, c)	Хиноловое ядро				Алкилиденовый фрагмент			R		
			H-5 (1H, д)	H-7 (1H, т)	H-8 (1H, д)	H-6 (1H, т)	CH ₃ (3H, c)	C ₂ H ₅				
2a	-	12.97	7.96 (J=8.1)	7.69 (J=7.8)	7.37 (J=8.3)	7.28 (J=7.5)	2.02; 1.95	-	-	11.96 (1H, c, NH)		
2b	-	12.98	8.09 (J=8.0)	7.82 (J=7.8)	7.64 (J=8.5)	7.39 (J=7.5)	2.04; 1.97	-	-	3.63 (3H, c, NCH ₃)		
2c	-	12.98	8.09 (J=8.1)	7.81 (J=7.7)	7.68 (J=8.5)	7.37 (J=7.5)	2.03; 1.97	-	-	4.30 (2H, κ, J=7.1, NCH ₂); 1.21 (3H, τ, J=7.1, CH ₃)		
2d	-	12.92	8.11 (J=8.1)	7.78 (J=7.8)	7.53 (J=8.6)	7.38 (J=7.5)	2.03; 1.96	-	-	5.94 (1H, м, CH=CH ₂); 5.12 (1H, д, J=10.7, NCH ₂ CH=CH-cis); 4.98 (1H, д, J=14.5, NCH ₂ CH=CH-trans); 4.91 (2H, c, NCH ₂)		
2e	-	12.94	8.06 (J=8.0)	7.77 (J=7.7)	7.63 (J=8.6)	7.34 (J=7.6)	2.02; 1.95	-	-	4.17 (2H, τ, J=7.6, NCH ₂); 1.60 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.94 (3H, τ, J=7.5, CH ₃)		
2f	-	12.97	8.09 (J=8.0)	7.81 (J=7.8)	7.65 (J=8.7)	7.37 (J=7.5)	2.03; 1.97	-	-	4.24 (2H, τ, J=7.5, NCH ₂); 1.58 (2H, κв, J=7.4, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.39 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.92 (3H, τ, J=7.1, CH ₃)		
2g	-	12.98	8.10 (J=8.0)	7.81 (J=7.7)	7.64 (J=8.7)	7.38 (J=7.5)	2.02; 1.98	-	-	4.23 (2H, τ, J=7.5, NCH ₂); 1.62 (2H, κв, J=7.4, NCH ₂ CH ₂); 1.33 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.86 (3H, τ, J=6.8, CH ₃)		
2h	-	12.97	8.09 (J=8.1)	7.82 (J=7.8)	7.63 (J=8.6)	7.37 (J=7.5)	2.03; 1.97	-	-	4.22 (2H, τ, J=7.6, NCH ₂); 1.58 (2H, κв, J=7.3, NCH ₂ CH ₂); 1.41-1.22 (6H, м,		

2i	–	12.96	8.08 (<i>J</i> = 8.0)	7.79 (<i>J</i> = 7.8)	7.62 (<i>J</i> = 8.6)	7.35 (<i>J</i> = 7.5)	2.02; 1.96	–	–	(CH ₂) ₃ CH ₃ ; 0.84 (3H, т, <i>J</i> = 6.8, CH ₃) 4.20 (2H, т, <i>J</i> = 7.3, NCH ₂); 1.57 (2H, кв, <i>J</i> = 7.1, NCH ₂ CH ₂); 1.40–1.18 (8H, м, (CH ₂) ₄ CH ₃); 0.83 (3H, т, <i>J</i> = 6.7, CH ₃) 11.96 (1H, с, NH)
3a	0.24:0.76	13.10 (Z); 12.97 (E)	7.97 (<i>J</i> = 8.1)	7.69 (<i>J</i> = 7.7)	7.38 (<i>J</i> = 8.3)	7.29 (<i>J</i> = 7.6)	2.01 (Z); 1.95 (E)	2.33	1.12 (Z); 1.07 (E)	3.65 (3H, с, NCH ₃)
3b	0.22:0.78	13.03 (Z); 12.93 (E)	8.10 (<i>J</i> = 8.0)	7.75 (<i>J</i> = 7.6)	7.55 (<i>J</i> = 8.4)	7.33 (<i>J</i> = 7.5)	2.07 (Z); 2.01 (E)	2.39	1.21 (Z); 1.17 (E)	
3c	0.23:0.77	13.09 (Z); 12.98 (E)	8.10 (<i>J</i> = 8.0)	7.81 (<i>J</i> = 7.8)	7.68 (<i>J</i> = 8.4)	7.38 (<i>J</i> = 7.5)	2.01 (Z); 1.96 (E)	2.34	1.09 (Z); 1.06 (E)	4.30 (2H, κ, <i>J</i> = 7.0, NCH ₂); 1.21 (3H, т, <i>J</i> = 7.0, CH ₃)
3d	0.22:0.78	13.01 (Z); 12.92 (E)	8.11 (<i>J</i> = 8.0)	7.77 (<i>J</i> = 7.8)	7.52 (<i>J</i> = 8.5)	7.37 (<i>J</i> = 7.6)	2.01 (Z); 1.95 (E)	2.33	1.11 (Z); 1.07 (E)	5.93 (1H, м, CH=CH ₂); 5.12 (1H, д, <i>J</i> = 10.5, NCH ₂ CH=CH- <i>cis</i>); 4.97 (1H, д, <i>J</i> = 14.3, NCH ₂ CH=CH- <i>trans</i>); 4.91 (2H, с, NCH ₂)
3e	0.22:0.78	13.07 (Z); 12.98 (E)	8.09 (<i>J</i> = 8.0)	7.80 (<i>J</i> = 7.7)	7.66 (<i>J</i> = 8.6)	7.37 (<i>J</i> = 7.5)	2.02 (Z); 1.96 (E)	2.34	1.12 (Z); 1.07 (E)	4.20 (2H, т, <i>J</i> = 7.6, NCH ₂); 1.62 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.94 (3H, т, <i>J</i> = 7.4, CH ₃)
3f	0.20:0.80	13.09 (Z); 12.98 (E)	8.11 (<i>J</i> = 8.0)	7.82 (<i>J</i> = 7.8)	7.66 (<i>J</i> = 8.6)	7.38 (<i>J</i> = 7.5)	2.02 (Z); 1.97 (E)	2.34	1.12 (Z); 1.07 (E)	4.25 (2H, т, <i>J</i> = 7.5, NCH ₂); 1.59 (2H, кв, <i>J</i> = 7.4, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.41 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.91 (3H, т, <i>J</i> = 7.2, CH ₃)
3g	0.19:0.81	13.27 (Z); 13.18 (E)	8.11 (<i>J</i> = 7.9)	7.76 (<i>J</i> = 7.8)	7.59 (<i>J</i> = 8.7)	7.33 (<i>J</i> = 7.5)	2.01 (Z); 1.96 (E)	2.33	1.11 (Z); 1.07 (E)	4.22 (2H, т, <i>J</i> = 7.4, NCH ₂); 1.59 (2H, кв, <i>J</i> = 7.3, NCH ₂ CH ₂); 1.33 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.86 (3H, т, <i>J</i> = 6.6, CH ₃)
3h	0.20:0.80	13.09 (Z); 12.99 (E)	8.11 (<i>J</i> = 8.0)	7.82 (<i>J</i> = 7.7)	7.65 (<i>J</i> = 8.7)	7.38 (<i>J</i> = 7.5)	2.02 (Z); 1.96 (E)	2.34	1.12 (Z); 1.07 (E)	4.25 (2H, т, <i>J</i> = 7.3, NCH ₂); 1.60 (2H, кв, <i>J</i> = 7.2, NCH ₂ CH ₂); 1.30 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.84 (3H, т, <i>J</i> = 6.6, CH ₃)
3i	0.23:0.77	13.08 (Z); 12.98 (E)	8.10 (<i>J</i> = 8.0)	7.81 (<i>J</i> = 7.8)	7.64 (<i>J</i> = 8.6)	7.37 (<i>J</i> = 7.5)	2.02 (Z); 1.97 (E)	2.34	1.12 (Z); 1.07 (E)	4.24 (2H, т, <i>J</i> = 7.2, NCH ₂); 1.59 (2H, кв, <i>J</i> = 7.1, NCH ₂ CH ₂); 1.40–1.18 (8H, м, (CH ₂) ₄ CH ₃); 0.83 (3H, т, <i>J</i> = 6.6, CH ₃)

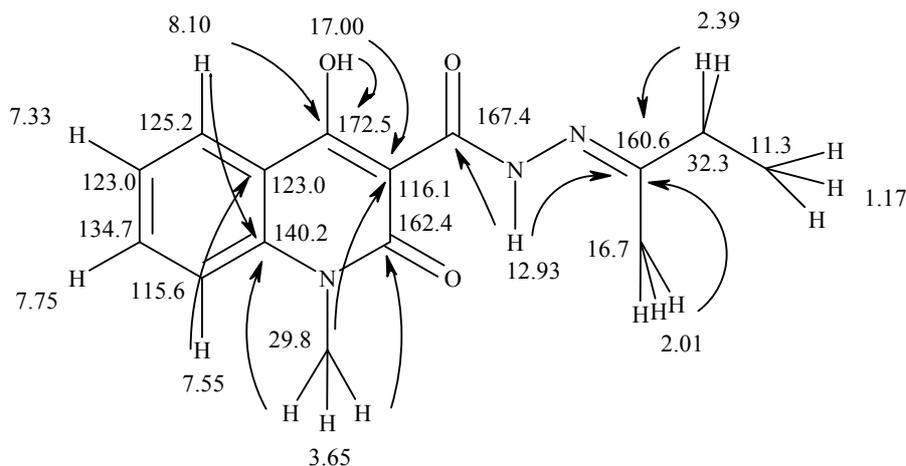
* Сигналы протонов групп 4-ОН имеют вид синглета в области 16.95–17.14 м. д.

Полный перечень гетероядерных ^1H – ^{13}C корреляций, найденных для основного изомера *втор*-бутилиденгидразида **3b**

^1H сигнал, δ , м. д.	Положения кросс-пиков в измерении ^{13}C	
	НМQC	НМBC
17.00	–	172.6; 116.1
12.93	–	167.4; 160.6
8.10	125.2	172.6; 140.2; 134.7
7.75	134.7	140.2; 125.2; 115.6
7.55	115.6	172.6; 134.7; 123.0; 115.6
7.33	123.0	140.2; 134.7; 125.2; 115.6
3.65	29.8	162.4; 140.2; 116.1
2.39	32.3	160.6; 16.6; 11.3
2.01	16.7	160.6; 32.3
1.17	11.3	160.6; 116.1; 32.3

Определить строение изучаемого соединения можно на основании того, какие из алифатических групп алкилиденовой части молекулы сближены в пространстве с сигналом протона NH, однако, прежде всего следует надежно установить его положение в спектре. Для этого использованы данные, полученные в опытах по гетероядерной корреляции сигналов. В табл. 3 приведены координаты кросс-пиков, найденных в спектрах НМQC и НМBC *втор*-бутилиденгидразида **3b**.

С помощью установленных корреляций НМQC и сделанных ранее отнесений сигналов в протонном спектре можно отнести сигналы всех атомов углерода, связанных с протонами. Сигналы четвертичных атомов углерода интерпретируются на основании дальних корреляций в спектре НМBC. Этот же спектр позволяет установить значения химических сдвигов сигналов протонов групп OH и NH. В частности, для одного из сигналов, имеющего химический сдвиг 12.93 м. д., наблюдаются корреляции с сигналами двух четвертичных атомов углерода с химическими сдвигами 167.4 и 160.6 м. д. С сигналом при 160.6 м. д. коррелируют также сигналы алифатических протонов алкилиденового фрагмента. Это дает все основания утверждать, что протонный сигнал при 12.93 м. д. отвечает протону NH. Наиболее слабopольный протонный сигнал с химическим сдвигом 17.00 м. д. имеет корреляции в спектре НМBC с атомами углерода хинолонового фрагмента и, следовательно, отвечает группе 4-OH. Ниже на схеме приведено полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C *втор*-бутилиденгидразида **3b**. Изогнутыми стрелками показаны важнейшие корреляции НМBC, послужившие основанием для отнесения сигналов.



Выяснение ориентации алкильных заместителей в основном и минорном изомерах *втор*-бутилиденгидразида **3b** возможно на основании наличия корреляций в спектре NOESY между этими заместителями и протоном NH. В NOESY-спектре этого соединения ясно видно, что минорный компонент изомерной смеси имеет кросс-пик с сигналом метиленовых протонов этильного заместителя, а основной компонент – с сигналом метильной группы. Отсюда следует, что основной компонент *втор*-бутилиденгидразида **3b** имеет *E*-конфигурацию.

Изучение противотуберкулезной активности ацилгидразонов **2** и **3** проведено радиометрически [20, 21] в рамках международной программы ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility). Микробиологические испытания проведены *in vitro* по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Представленные в табл. 1 экспериментальные данные позволяют однозначно констатировать тот факт, что замена бензальдегидов низшими алифатическими кетонами приводит к весьма существенному спаду антимикобактериальных свойств, получаемых на их основе соответствующих 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолиноилгидразонов. Вместе с тем, гораздо более низкая активность при лучшей растворимости ацилгидразонов **2** и **3** по сравнению с их чрезвычайно плохо растворимыми структурными аналогами, в синтезе которых в качестве кетонного компонента использован 3-ацетил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин [22], еще раз подтверждает сделанный нами ранее вывод о том, что противотуберкулезные свойства производных 4-гидроксихинолонов-2 практически не зависят от растворимости.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C *втор*-бутилиденгидразида **3b**, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР ^1H COSY, гомоядерному эффекту Оверхаузера NOESY-2D, а также гетероядерные корреляционные спектры HMQC и HMBC зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно). Все двумерные эксперименты проводились с градиентной селекцией

полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало $^1J_{CH} = 140$ и $^{2-3}J_{CH} = 8$ Гц. Количество инкрементов в спектрах COSY и HMQC составило 128, а в спектрах HMBC – 400. Время смешивания в эксперименте NOESY-2D составляло 500 мс. Спектры ЯМР 1H остальных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц). Во всех случаях растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Гидразиды 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1a–i** синтезированы по описанной ранее методике [23].

Алкилиденгидразиды 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот 2 и 3 (общая методика). Смесь 0.01 моль гидразида соответствующей 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1a–i** и 30 мл ацетона или метилэтилкетона кипятят 1 ч, после чего обратный холодильник меняют на нисходящий и отгоняют около 20 мл растворителя. Оставшийся раствор чистят углем, фильтруют и помещают в морозильную камеру с температурой -20 °С на 10–12 ч. Выделившиеся кристаллы изопропилиден-гидразида **2** или втор-бутилиденгидразида **3** отфильтровывают, сушат. При выделении втор-бутилиденгидразидов **3d–i** метилэтилкетон отгоняют из реакционной смеси полностью. Остаток кристаллизуют из диэтилового эфира.

Авторы выражают благодарность Национальному институту аллергии и инфекционных заболеваний США за изучение противотуберкулезных свойств синтезированных нами соединений (контракт 01-AI-45246).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1546 (2009).
2. С. Г. Кузнецов, С. М. Чигарева, С. М. Рамш, в кн. *Итоги науки и техники. Органическая химия*, Москва, ВИНТИ, 1991, т. 19, с. 25.
3. М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков, *Синтетические химико-фармацевтические препараты*, Медицина, Москва, 1971, с. 190.
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, ООО Новая волна: издатель С. Б. Дивов, Москва, 2002, т. 2, с. 306.
5. Ф. В. Багров, Т. В. Васильева, *ЖОХ*, **38**, 1364 (2002).
6. T. Scior, S. J. Garcés-Eisele, *Curr. Med. Chem.*, **13**, 2205 (2006).
7. R. Maccari, R. Ottanà, M. G. Vigorita, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 2509 (2005).
8. A. De Logu, V. Onnis, B. Saggi, C. Congiu, M. L. Schivo, M. T. Cocco, *J. Antimicrob. Chemother.*, **49**, 275 (2002).
9. B. N. Swamy, T. K. Suma, G. V. Rao, G. C. Reddy, *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 420 (2007).
10. D. Sriram, P. Yogeewari, K. Madhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4502 (2005).
11. A. Bijev, *Arzneimittelforschung*, **56**, 96 (2006).
12. A. Bijev, *Letters in Drug Design & Discovery*, **3**, 506 (2006).
13. D. Sriram, P. Yogeewari, K. Madhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 876 (2006).
14. Л. І. Петрух, М. М. Коваленко, О. І. Михалик, *Фармаком*, № 2, 9 (1999).
15. І. В. Українець, Джарадат Нідаль Амін, П. О. Безуглий, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Вісник фармації*, № 1 (21), 13 (2000).
16. І. В. Українець, О. С. Прокопенко, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *Вісник фармації*, № 3 (39), 3 (2004).

17. И. В. Українець, Л. В. Сидоренко, О. С. Прокопенко, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *Журн. орг. фарм. хим.*, **2**, № 4 (8), 17 (2004).
18. А. О. Ткач, О. С. Головченко, І. В. Українець, Л. О. Петрушова, *Журн. орг. фарм. хим.*, **5**, № 4 (20), 36 (2007).
19. Л. В. Сидоренко, О. С. Головченко, І. В. Українець, Т. В. Алексеева, *Вісник фармації*, № 2 (54), 3 (2008).
20. L. V. Heifets, in: *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. V. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.
21. С. В. Inderleid, К. А. Nash, in: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.
22. И. В. Українець, А. А. Ткач, Лю Янян, *ХТС*, 214 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 169 (2009)].
23. И. В. Українець, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, М. Ю. Корнилов, А. В. Туров, А. И. Масленников, С. В. Гладченко, В. И. Кривобок, *ХТС*, 1086 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 912 (1992)].

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

Поступило 18.12.2008

^aКиевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: nmrlab@univ.kiev.ua