

И. В. Украинец, А. А. Ткач, Л. А. Гриневич

#### 4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

#### 148\*. СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ N-R-АМИДОВ 1-ГИДРОКСИ-3-ОКСО-6,7-ДИГИДРО-3Н,5Н-ПИРИДО- [3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Предложен улучшенный метод получения этилового эфира 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты, на основе которого осуществлен синтез серии гетариламидов. Проведен сравнительный анализ противотуберкулезных свойств синтезированных соединений с активностью изученных ранее структурных аналогов – 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3- и 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоксамидов.

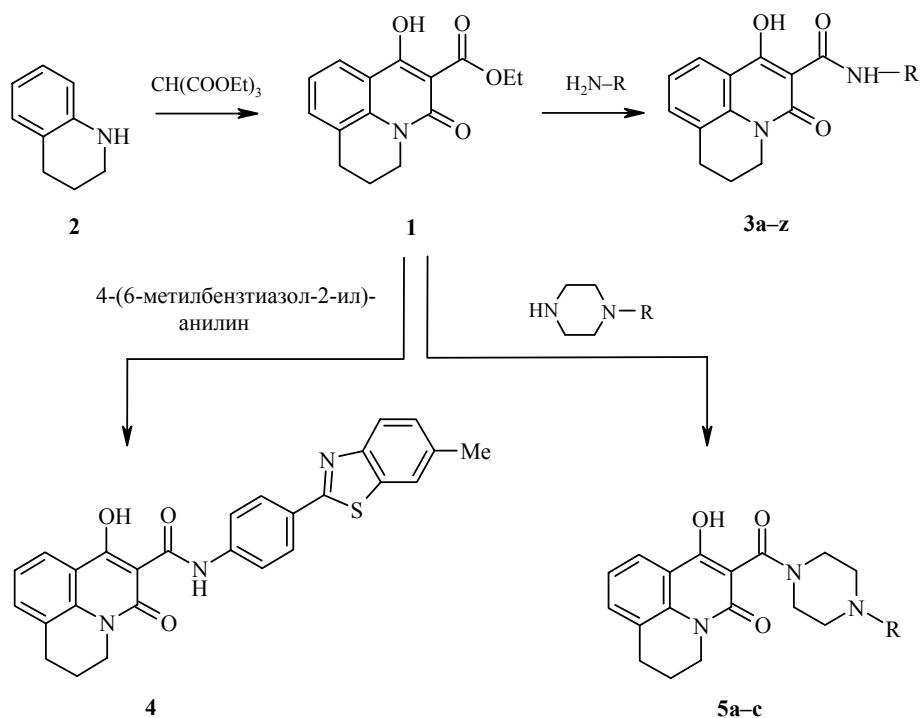
**Ключевые слова:** гетариламиды, 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновые кислоты, амидирование, противотуберкулезная активность, РСА.

Главной проблемой в лечении туберкулеза является быстрое развитие устойчивости возбудителя этого опасного инфекционного заболевания к антимикобактериальным препаратам [2, 3]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, множественно лекарственно-устойчивый туберкулез сегодня диагностируется в среднем у 7% пациентов, что может вскоре серьезно дестабилизировать эпидемиологическую ситуацию в мире и перерасти в глобальную угрозу человечеству [4]. Помимо совершенствования профилактических и диагностических мероприятий, в настоящее время усиленно развиваются три исследовательских направления, призванные если не снять с повестки дня проблему полирезистентных штаммов, то хотя бы снизить ее остроту. Первое из них предполагает разработку строго контролируемых схем интенсивного лечения короткими курсами химиотерапии с использованием комбинаций уже имеющихся фармацевтических средств, что существенно отдалает развитие устойчивости к ним [4, 5]. Второе направление объединяет генетические исследования по расшифровке последовательности нуклеотидов в геноме *Mycobacterium tuberculosis* с тем, чтобы выявить гены, ответственные за проходящие в клетках мутации и, следовательно, задействованные в механизмах выработки сопротивления антибиотикам [6, 7]. В будущем такой подход, несомненно, позволит создавать принципиально новые средства и методы борьбы с туберкулезом. Однако при современном уровне развития науки пока не утратило своего значения и третье направление, базирующееся в основном на эмпирическом отборе структуры-лидера из множества синтезированных, а затем прошедших различные

\* Сообщение 147 см. [1].

уровни фармакологических испытаний соединений. Объясняется это, прежде всего, тем, что предсказать *a priori* многие важнейшие характеристики будущего лекарства почти невозможно, им то или иное вещество может стать только лишь после подробного изучения обширного комплекса фактических свойств. Фрагментом именно такого исследования и является данное сообщение.

Соединения с высокой антимикобактериальной активностью были обнаружены нами ранее среди гетериламидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты [8]. Отсюда интересной представляется замена анеллированного с хинолоновым циклом тригидропиррольного ядра тетрагидропиридиновым. В отличие от совершенно плоской пирролохинолоновой системы [9], формирующие пиридохинолоновый скелет атомы вряд ли будут расположены в одной плоскости. Поэтому такая модификация способна дать чрезвычайно полезную информацию о том, участвует ли подвергающаяся структурному изменению часть молекулы во взаимодействии с биологической мишенью.



**3 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 = пиридин-2-ил, **j** R = тиазол-2-ил, **k** R = 4-метилтиазол-2-ил, **l** R = 5-метилтиазол-2-ил, **m** R = 4-этоксикарбонилметилтиазол-2-ил, **n** R = 4-(адамантил-1)тиазол-2-ил, **o** R = 4-фенилтиазол-2-ил, **p** R = 4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил, **q** R = 4-(4-бромфенил)тиазол-2-ил, **r** R = 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, **s** R = 5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, **t** R = 5-пропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, **u** R = 5-*изо*-пропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, **v** R = бензтиазол-2-ил, **w** R = 6-фторбензтиазол-2-ил, **x** R = 4-хлорбензтиазол-2-ил, **y** R = 6-бромбензтиазол-2-ил, **z** R = 6-метилбензтиазол-2-ил;  
**5 a** R = Me·HCl, **b** R = CH<sub>2</sub>Ph·HCl, **c** R = CHPh<sub>2</sub>·HCl

Т а б л и ц а 1

**Характеристики N-R-амидов 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-ij]-хинолин-2-карбоновой кислоты 3–5**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
1	2	3	4	5	6	7
<b>3a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.37</u>	<u>4.79</u>	<u>13.00</u>	183–185	93
		67.28	4.71	13.08		
<b>3b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.34</u>	<u>4.76</u>	<u>13.12</u>	169–171	94
		67.28	4.71	13.08		
<b>3c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.25</u>	<u>4.66</u>	<u>13.02</u>	196–198	89
		67.28	4.71	13.08		
<b>3d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>64.01</u>	<u>4.39</u>	<u>12.53</u>	191–193	80
		64.09	4.48	12.46		
<b>3e</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>68.15</u>	<u>5.17</u>	<u>12.61</u>	164–166	81
		68.05	5.11	12.53		
<b>3f</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>68.13</u>	<u>5.18</u>	<u>12.64</u>	215–217	92
		68.05	5.11	12.53		
<b>3g</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>68.04</u>	<u>5.05</u>	<u>12.46</u>	226–228	95
		68.05	5.11	12.53		
<b>3h</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>68.10</u>	<u>5.15</u>	<u>12.44</u>	267–269	95
		68.05	5.11	12.53		
<b>3i</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>63.26</u>	<u>4.30</u>	<u>17.29</u>	217–219	82
		63.35	4.38	17.38		
<b>3j</b>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>58.77</u>	<u>4.09</u>	<u>12.95</u>	203–205	90
		58.70	4.00	12.84		
<b>3k</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>59.74</u>	<u>4.48</u>	<u>12.22</u>	225–227	88
		59.81	4.43	12.31		
<b>3l</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>59.73</u>	<u>4.39</u>	<u>12.36</u>	230–232	89
		59.81	4.43	12.31		
<b>3m</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	<u>58.15</u>	<u>4.70</u>	<u>10.07</u>	184–186	85
		58.10	4.63	10.16		
<b>3n</b>	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>67.58</u>	<u>5.81</u>	<u>9.03</u>	288–290	91
		67.66	5.90	9.10		
<b>3o</b>	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>65.55</u>	<u>4.20</u>	<u>10.48</u>	241–243	94
		65.49	4.25	10.41		
<b>3p</b>	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>60.40</u>	<u>3.77</u>	<u>9.52</u>	267–269	90
		60.34	3.68	9.60		
<b>3q</b>	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>54.71</u>	<u>3.26</u>	<u>8.65</u>	286–288	95
		54.78	3.34	8.71		
<b>3r</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>56.16</u>	<u>4.04</u>	<u>16.30</u>	210–212	84
		56.13	4.12	16.36		

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
<b>3s</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>57.35</u> 57.29	<u>4.60</u> 4.53	<u>15.79</u> 15.72	177–179	82
<b>3t</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>58.30</u> 58.36	<u>4.97</u> 4.90	<u>15.03</u> 15.12	173–175	86
<b>3u</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>58.45</u> 58.36	<u>4.88</u> 4.90	<u>15.17</u> 15.12	195–197	88
<b>3v</b>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>63.60</u> 63.65	<u>4.11</u> 4.01	<u>11.09</u> 11.13	294–296	95
<b>3w</b>	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>60.82</u> 60.75	<u>3.65</u> 3.57	<u>10.71</u> 10.63	329–331	90
<b>3x</b>	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>58.38</u> 58.32	<u>3.36</u> 3.43	<u>10.27</u> 10.20	345–347	89
<b>3y</b>	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>52.55</u> 52.64	<u>3.03</u> 3.09	<u>9.26</u> 9.21	303–305	96
<b>3z</b>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>64.40</u> 64.44	<u>4.29</u> 4.38	<u>10.65</u> 10.73	296–298	92
<b>4</b>	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>69.42</u> 69.36	<u>4.60</u> 4.53	<u>9.05</u> 8.99	277–279	90
<b>5a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	<u>59.34</u> 59.42	<u>6.00</u> 6.09	<u>11.64</u> 11.55	261–263	80
<b>5b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	<u>65.56</u> 65.52	<u>5.90</u> 5.96	<u>9.47</u> 9.55	236–238	77
<b>5c</b>	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	<u>69.76</u> 69.83	<u>5.77</u> 5.86	<u>8.03</u> 8.14	217–219	83

Синтез и очистка исходного этилового эфира 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**1**) осуществлены взаимодействием 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**2**) с триэтилметантрикарбоксилатом при эквимольном соотношении реагентов по известной методике [10]. Благодаря дополнительному метиленовому звену, конформационная подвижность реакционных центров в тетрагидрохинолине безусловно значительно выше, чем в индолине. Значит и стерических препятствий для ацилирования и, особенно, последующей внутримолекулярной циклизации должно быть меньше. Действительно, пиридохинолиновый эфир **1** образуется очень легко и с высоким выходом, причем никаких аномалий, наблюдавшихся в реакции триэтилметантрикарбоксилата с индолином [11], в данном случае не отмечено.

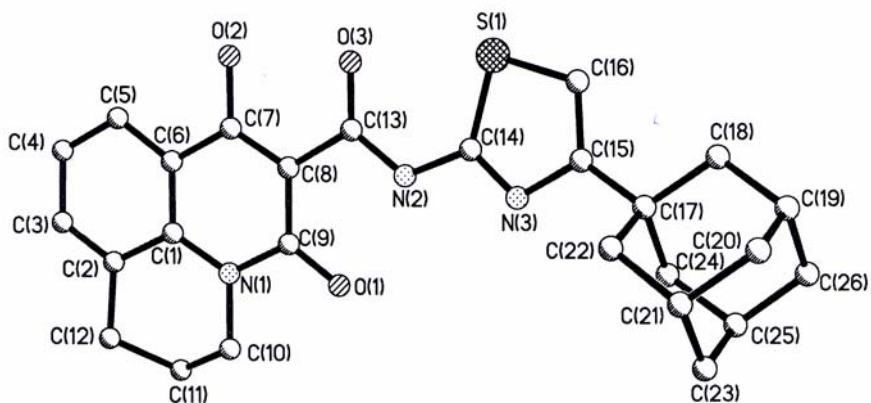
В присутствии небольшого количества ДМФА, обеспечивающего лучшее смешивание реагентов и предотвращающего местные перегревы реакционной смеси, эфир **1** при 160 °С в течение нескольких минут амидируется первичными и вторичными аминами, образуя соответствующие N-R-амиды 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты **3–5** с хорошими выходами (табл. 1).

Все полученные N-R-амиды **3–5** представляют собой бесцветные кристаллические вещества с четкими температурами плавления, за

исключением гидрохлоридов **5a–c**, практически не растворимые в воде. В целом спектры ЯМР  $^1\text{H}$  N-R-амидов **3–5** весьма схожи со спектрами соответствующих производных 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты [8]. Наблюдается лишь одно существенное отличие – квинтет интенсивностью 2H в сильном поле (~2.0 м. д.), обусловленный протонами метиленовой группы в положении 6 пиридохинолонового ядра (табл. 2).

Проведенное на примере 4-(адамантил-1)тиазолил-2-амида **3n** рентгено-структурное исследование (см. рисунок и табл. 3, 4) подтвердило высказанное выше предположение о том, что переход от пирролохинолонов к пиридохинолонам неизбежно вызовет конформационную перестройку молекулы.

Найдено, что в независимой части элементарной ячейки амида **3n** находятся две молекулы (**A** и **B**), различающиеся некоторыми геометрическими параметрами. Как и в случае первичных амидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты [9], хинолоновый фрагмент и атомы O<sub>(1)</sub>, C<sub>(10)</sub>, C<sub>(12)</sub>, O<sub>(2)</sub>, C<sub>(13)</sub>, O<sub>(3)</sub>, N<sub>(2)</sub> и C<sub>(14)</sub> в обоих конформерах лежат в одной плоскости с точностью 0.03 Å. Вероятно, это обусловлено наличием двух внутримолекулярных водородных связей: O<sub>(2)</sub>–H<sub>(20)</sub>...O<sub>(3)</sub> (H...O 1.72 в **A**, 1.53 Å в **B**, O–H...O 160° в **A**, 150° в **B**) и N<sub>(2)</sub>–H<sub>(2N)</sub>...O<sub>(1)</sub> (H...O 1.89 в **A**, 1.91 Å в **B**, N–H...O 140° в **A** и **B**). Образование внутримолекулярных водородных связей приводит также к удлинению связей O<sub>(1)</sub>–C<sub>(9)</sub> до 1.245(4) в **A**, 1.254(5) Å в **B** и O<sub>(3)</sub>–C<sub>(13)</sub> до 1.238(5) в **A**, 1.259(5) Å в **B** по сравнению с их средним значением 1.210 Å [12]. В молекуле **A** обнаружен укороченный внутримолекулярный контакт H<sub>(5a)</sub>...O<sub>(2)</sub> 2.42 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.46 Å [13]). В то же время, "дополнительный" атом C<sub>(11)</sub>, как и ожидалось, отклоняется от среднеквадратичной плоскости, проведенной через остальные атомы цикла, на 0.51 в молекуле **A** и на –0.56 Å в **B**.



Строение молекулы амида **3n** с нумерацией атомов

Т а б л и ц а 2. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)								R
	1-ОН (1H, c)	NH (1H, c)	Пиридохинолиновое ядро						
			H-10 (1H, д)	H-8 (1H, д)	H-9 (1H, т)	5-CH <sub>2</sub> (2H, т)	7-CH <sub>2</sub> (2H, т)	6-CH <sub>2</sub> (2H, кв)	
<b>3a</b>	15.91	12.93	7.99 (J = 8.0)	7.50 (J = 7.4)	7.21 (J = 7.9)	4.15 (J = 5.8)	3.01 (J = 6.0)	2.13 (J = 6.0)	8.45 (2H, д, J = 6.1, H-2',6'); 7.60 (2H, д, J = 6.1, H-3',4')
<b>3b</b>	16.12	12.76	7.99 (J = 8.3)	7.42 (J = 7.3)	7.17 (J = 7.6)	4.15 (J = 5.6)	3.00 (J = 6.2)	2.14 (J = 5.9)	8.71 (1H, д, J = 2.2, H-2'); 8.29 (1H, д, J = 3.4, H-6'); 8.20 (1H, д, J = 7.9, H-4'); 7.27 (1H, т, J = 6.5, H-5')
<b>3c</b>	16.15	12.88	7.97 (J = 8.0)	7.45 (J = 7.1)	7.18 (J = 7.9)	4.17 (J = 5.7)	2.99 (J = 6.2)	2.13 (J = 5.8)	8.34 (1H, д, J = 4.4, H-6'); 8.22 (1H, д, J = 8.4, H-3'); 7.75 (1H, т, J = 7.7, H-4'); 7.09 (1H, т, J = 5.8, H-5')
<b>3d</b>	15.89	12.87	7.98 (J = 8.1)	7.46 (J = 7.4)	7.19 (J = 7.5)	4.18 (J = 5.9)	3.01 (J = 6.2)	2.14 (J = 5.9)	9.85 (1H, c, OH); 7.90 (1H, д, д, J = 4.4 и J = 1.8, H-6'); 7.27 (1H, д, J = 8.1, H-4'); 7.06 (1H, т, J = 6.6, H-5')
<b>3e</b>	16.42	12.44	7.97 (J = 7.9)	7.52 (J = 7.0)	7.23 (J = 7.5)	4.16 (J = 5.7)	3.02 (J = 6.3)	2.11 (J = 6.0)	8.28 (1H, д, J = 4.5, H-6'); 7.67 (1H, д, J = 7.5, H-4'); 7.20 (1H, т, J = 6.0, H-5'); 2.34 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>3f</b>	16.20	12.81	7.97 (J = 8.0)	7.43 (J = 7.1)	7.16 (J = 7.8)	4.16 (J = 5.9)	3.00 (J = 6.3)	2.13 (J = 5.9)	8.17 (1H, д, J = 6.0, H-6'); 8.05 (1H, c, H-3'); 6.90 (1H, д, J = 4.8, H-5'); 2.42 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>3g</b>	16.27	12.78	7.99 (J = 8.3)	7.42 (J = 7.4)	7.16 (J = 7.9)	4.18 (J = 6.0)	3.01 (J = 6.1)	2.14 (J = 6.0)	8.15 (1H, c, H-6'); 8.12 (1H, д, J = 8.5, H-3'); 7.53 (1H, д, д, J = 8.5 и J = 1.8, H-4'); 2.33 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>3h</b>	16.12	12.88	См. R	7.58 (J = 7.4)	7.27 (J = 7.5)	4.14 (J = 5.7)	2.99 (J = 6.0)	2.08 (J = 5.8)	7.97 (2H, д, J = 8.2, H-3' + H-10); 7.74 (1H, т, J = 8.0, H-4'); 7.06 (1H, д, J = 7.6, H-5'); 2.45 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>3i</b>	16.37	13.13	7.99 (J = 8.0)	7.47 (J = 7.3)	7.19 (J = 7.7)	4.17 (J = 5.8)	3.01 (J = 6.2)	2.14 (J = 5.9)	8.68 (2H, д, J = 4.5, H-4',6'); 7.16 (1H, т, J = 4.9, H-5')
<b>3j</b>	15.18	13.65	8.00 (J = 8.3)	См. R	7.20 (J = 7.5)	4.18 (J = 5.7)	3.01 (J = 6.2)	2.14 (J = 5.8)	7.47 (2H, м, H-5' + H-8); 7.11 (1H, д, J = 3.7, H-4')
<b>3k</b>	15.24	13.52	7.99 (J = 8.2)	7.45 (J = 7.4)	7.18 (J = 7.6)	4.18 (J = 5.6)	3.01 (J = 6.2)	2.14 (J = 5.7)	6.62 (1H, c, H-5'); 2.35 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>3l</b>	15.28	13.47	7.99 (J = 8.2)	7.47 (J = 7.4)	7.19 (J = 7.8)	4.18 (J = 5.6)	3.00 (J = 6.0)	2.14 (J = 5.6)	7.10 (1H, c, H-4'); 2.45 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>3m</b>	15.12	13.56	7.97 (J = 8.0)	7.45 (J = 7.1)	7.18 (J = 8.0)	См. R	2.99 (J = 6.0)	2.13 (J = 5.7)	6.95 (1H, c, H-5'); 4.15 (4H, м, OCH <sub>2</sub> + 5-CH <sub>2</sub> ); 3.67 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 1.30 (3H, т, J = 7.1, CH <sub>3</sub> )
<b>3n</b>	15.30	13.53	8.01	7.48	7.20	4.19	3.02	2.15	6.57 (1H, c, H-5'); 2.08 (3H, c, γ-Н-узловые адамантана); 1.95 (6H, м, δ-

<b>3o</b>	15.19	13.73	( <i>J</i> = 8.2) 8.01	( <i>J</i> = 7.5) 7.48	( <i>J</i> = 7.8) 7.21	( <i>J</i> = 5.9) 4.20	( <i>J</i> = 6.3) 3.02	( <i>J</i> = 5.9) 2.16	Н адамантана); 1.78 (6H, с, β-Н адамантана)
			( <i>J</i> = 8.0) 8.01	( <i>J</i> = 7.3) 7.48	( <i>J</i> = 7.6) 7.21	( <i>J</i> = 5.7) 4.20	( <i>J</i> = 6.2) 3.02	( <i>J</i> = 5.7) 2.16	7.90 (2H, д, <i>J</i> = 8.0, H-2,6 Ph); 7.41 (1H, с, H-5 тиазола); 7.36 (2H, т, <i>J</i> = 7.3, H-3,5 Ph); 7.26 (1H, т, <i>J</i> = 7.2, H-4 Ph)
<b>3p</b>	14.94	13.86	( <i>J</i> = 8.1) 7.96	( <i>J</i> = 7.2) 7.58	( <i>J</i> = 7.7) 7.28	( <i>J</i> = 5.8) 4.15	( <i>J</i> = 6.0) 2.98	( <i>J</i> = 5.5) 2.09	7.92 (2H, д, <i>J</i> = 8.8, H-3,5 Ph); 7.78 (1H, с, H-5 тиазола); 7.43 (2H, д, <i>J</i> = 8.8, H-2,6 Ph)
<b>3q</b>	14.92	13.90	( <i>J</i> = 8.0) 8.00	См. R	7.33	4.18	3.01	2.10	7.89 (2H, д, <i>J</i> = 8.0, H-3,5 Ph); 7.80 (1H, с, H-5 тиазола); 7.62 (2H, м, H-2,6 Ph + H-8)
<b>3r</b>	14.89	13.92	( <i>J</i> = 8.3) 8.02	( <i>J</i> = 7.1) 7.51	( <i>J</i> = 7.5) 7.22	( <i>J</i> = 5.8) 4.21	( <i>J</i> = 6.2) 3.03	( <i>J</i> = 5.9) 2.16	2.71 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>3s</b>	14.84	13.87	( <i>J</i> = 8.0) 7.97	( <i>J</i> = 7.1) 7.48	( <i>J</i> = 7.5) 7.20	( <i>J</i> = 5.9) 4.18	( <i>J</i> = 6.3) 2.98	( <i>J</i> = 5.8) 2.15	3.06 (2H, к, <i>J</i> = 7.8, CH <sub>2</sub> ); 1.43 (3H, т, <i>J</i> = 7.6, CH <sub>3</sub> )
<b>3t</b>	14.87	13.92	( <i>J</i> = 8.1) 8.01	( <i>J</i> = 7.2) 7.51	( <i>J</i> = 7.5) 7.22	( <i>J</i> = 5.9) 4.21	См. R	2.16	3.00 (4H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me + CH <sub>2</sub> -7); 1.84 (2H, м, CH <sub>2</sub> Me); 1.07 (3H, т, <i>J</i> = 7.0, CH <sub>3</sub> )
<b>3u</b>	14.91	13.91	( <i>J</i> = 8.1) 8.00	( <i>J</i> = 7.0) 7.52	( <i>J</i> = 7.5) 7.23	( <i>J</i> = 5.9) 4.22	( <i>J</i> = 6.2) 3.03	( <i>J</i> = 5.6) 2.16	3.39 (1H, м, CH); 1.45 (6H, д, <i>J</i> = 7.2, 2CH <sub>3</sub> )
<b>3v</b>	14.87	14.02	См. R	7.62	См. R	4.19	3.02	2.11	8.01 (2H, м, H-7' + H-10); 7.83 (1H, д, <i>J</i> = 7.9, H-4'); 7.49 (1H, т, <i>J</i> = 7.7, H-6'); 7.35 (2H, м, H-5' + H-9)
<b>3w</b>	14.92	14.00	( <i>J</i> = 8.2) 8.04	( <i>J</i> = 7.0) 7.61	См. R	4.21	3.00	2.14	7.80 (2H, м, H-7',5'); 7.27 (2H, м, H-4' + H-9)
<b>3x</b>	14.83	13.95	См. R	7.57	См. R	4.18	3.03	2.12	8.03 (2H, м, H-7' + H-10); 7.66 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-5'); 7.33 (2H, м, H-6' + H-9)
<b>3y</b>	14.98	14.09	( <i>J</i> = 8.0) 8.03	См. R	7.33	4.18	3.02	2.11	8.26 (1H, с, H-7'); 7.76 (1H, д, <i>J</i> = 8.7, H-4'); 7.62 (2H, м, H-5' + H-8)
<b>3z</b>	15.11	13.86	( <i>J</i> = 8.1) 8.02	( <i>J</i> = 7.0) 7.63	( <i>J</i> = 7.7) 7.34	( <i>J</i> = 5.9) 4.22	( <i>J</i> = 6.2) 3.01	( <i>J</i> = 5.8) 2.10	7.80 (1H, с, H-7'); 7.72 (1H, д, <i>J</i> = 8.3, H-4'); 7.29 (1H, д, <i>J</i> = 8.2, H-5'); 2.42 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>4</b>	16.05	12.89	( <i>J</i> = 7.9) 8.01	( <i>J</i> = 7.4) 7.60	( <i>J</i> = 7.6) 7.31	( <i>J</i> = 5.8) 4.19	( <i>J</i> = 6.2) 3.02	( <i>J</i> = 6.0) 2.11	8.10 (2H, д, <i>J</i> = 8.2, H-2,6 Ph); 7.91 (1H, д, <i>J</i> = 7.9, H-4''); 7.87 (3H, м, H-3,5 Ph + H-7''); 7.35 (1H, д, <i>J</i> = 8.2, H-5''); 2.44 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>5a</b>	См. R	–	( <i>J</i> = 8.2) 7.86	( <i>J</i> = 7.0) 7.31	( <i>J</i> = 7.5) 7.08	( <i>J</i> = 5.7) 4.04	( <i>J</i> = 6.0) 2.97	( <i>J</i> = 5.3) 2.08	11.10 (2H, уш. с, OH + HN <sup>+</sup> ); 3.23 (8H, уш. с, 4CH <sub>2</sub> пиперазина); 2.82 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>5b</b>	См. R	–	( <i>J</i> = 8.0) 7.85	( <i>J</i> = 7.2) 7.32	( <i>J</i> = 7.7) 7.07	( <i>J</i> = 5.9) 4.05	( <i>J</i> = 6.1) 2.97	( <i>J</i> = 6.0) 2.07	11.56 (2H, уш. с, OH + HN <sup>+</sup> ); 7.74 (2H, д, <i>J</i> = 7.0, H-2,6 Ph); 7.40 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 4.33 (2H, с, CH <sub>2</sub> Ph); 3.28 (8H, уш. с, 4CH <sub>2</sub> пиперазина)
<b>5c</b>	12.50	11.14 (HN <sup>+</sup> )	См. R	См. R	7.15	4.00	2.93	1.98	7.94–7.28 (12H, м, H-10,8 + 2Ph); 5.61 (1H, с, СНPh <sub>2</sub> ); 3.24 (8H, уш. с, 4CH <sub>2</sub> пиперазина)

Длины связей ( $l$ ) в структуре амида 3п

СВЯЗЬ	$l, \text{Å}$	СВЯЗЬ	$l, \text{Å}$
S <sub>(1A)</sub> -C <sub>(14A)</sub>	1.706(5)	S <sub>(1A)</sub> -C <sub>(16A)</sub>	1.727(5)
N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(1A)</sub>	1.370(4)	N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub>	1.391(4)
N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(10A)</sub>	1.462(5)	N <sub>(2A)</sub> -C <sub>(13A)</sub>	1.367(5)
N <sub>(2A)</sub> -C <sub>(14A)</sub>	1.392(5)	N <sub>(3A)</sub> -C <sub>(14A)</sub>	1.285(5)
N <sub>(3A)</sub> -C <sub>(15A)</sub>	1.386(5)	O <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub>	1.246(4)
O <sub>(2A)</sub> -C <sub>(7A)</sub>	1.327(5)	O <sub>(3A)</sub> -C <sub>(13A)</sub>	1.238(5)
C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	1.393(5)	C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(2A)</sub>	1.396(5)
C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(3A)</sub>	1.372(6)	C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(12A)</sub>	1.492(6)
C <sub>(3A)</sub> -C <sub>(4A)</sub>	1.402(7)	C <sub>(4A)</sub> -C <sub>(5A)</sub>	1.346(6)
C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	1.410(5)	C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(7A)</sub>	1.437(5)
C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	1.403(5)	C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(9A)</sub>	1.458(5)
C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(13A)</sub>	1.487(6)	C <sub>(10A)</sub> -C <sub>(11A)</sub>	1.482(7)
C <sub>(11A)</sub> -C <sub>(12A)</sub>	1.514(7)	C <sub>(15A)</sub> -C <sub>(16A)</sub>	1.381(6)
C <sub>(15A)</sub> -C <sub>(17A)</sub>	1.512(5)	C <sub>(17A)</sub> -C <sub>(18A)</sub>	1.510(6)
C <sub>(17A)</sub> -C <sub>(24A)</sub>	1.536(6)	C <sub>(17A)</sub> -C <sub>(22A)</sub>	1.556(5)
C <sub>(18A)</sub> -C <sub>(19A)</sub>	1.517(6)	C <sub>(19A)</sub> -C <sub>(20A)</sub>	1.520(7)
C <sub>(19A)</sub> -C <sub>(26A)</sub>	1.543(7)	C <sub>(20A)</sub> -C <sub>(21A)</sub>	1.525(6)
C <sub>(21A)</sub> -C <sub>(23A)</sub>	1.513(6)	C <sub>(21A)</sub> -C <sub>(22A)</sub>	1.535(6)
C <sub>(23A)</sub> -C <sub>(25A)</sub>	1.527(6)	C <sub>(24A)</sub> -C <sub>(25A)</sub>	1.532(6)
C <sub>(25A)</sub> -C <sub>(26A)</sub>	1.521(7)	S <sub>(1B)</sub> -C <sub>(16B)</sub>	1.710(4)
S <sub>(1B)</sub> -C <sub>(14B)</sub>	1.726(4)	N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub>	1.369(6)
N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(1B)</sub>	1.423(5)	N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(10B)</sub>	1.491(5)
N <sub>(2B)</sub> -C <sub>(13B)</sub>	1.319(5)	N <sub>(2B)</sub> -C <sub>(14B)</sub>	1.389(5)
N <sub>(3B)</sub> -C <sub>(14B)</sub>	1.298(5)	N <sub>(3B)</sub> -C <sub>(15B)</sub>	1.397(5)
O <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub>	1.254(5)	O <sub>(2B)</sub> -C <sub>(7B)</sub>	1.323(5)
O <sub>(3B)</sub> -C <sub>(13B)</sub>	1.260(5)	C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	1.400(6)
C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(2B)</sub>	1.428(6)	C <sub>(2B)</sub> -C <sub>(3B)</sub>	1.398(6)
C <sub>(2B)</sub> -C <sub>(12B)</sub>	1.476(6)	C <sub>(3B)</sub> -C <sub>(4B)</sub>	1.364(6)
C <sub>(4B)</sub> -C <sub>(5B)</sub>	1.370(6)	C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	1.408(6)
C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(7B)</sub>	1.416(6)	C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	1.376(5)
C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(9B)</sub>	1.435(6)	C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(13B)</sub>	1.465(6)
C <sub>(10B)</sub> -C <sub>(11B)</sub>	1.466(7)	C <sub>(11B)</sub> -C <sub>(12B)</sub>	1.455(7)
C <sub>(15B)</sub> -C <sub>(16B)</sub>	1.347(6)	C <sub>(15B)</sub> -C <sub>(17B)</sub>	1.492(6)
C <sub>(17B)</sub> -C <sub>(22B)</sub>	1.525(5)	C <sub>(17B)</sub> -C <sub>(24B)</sub>	1.542(6)
C <sub>(17B)</sub> -C <sub>(18B)</sub>	1.558(5)	C <sub>(18B)</sub> -C <sub>(19B)</sub>	1.525(6)
C <sub>(19B)</sub> -C <sub>(20B)</sub>	1.517(6)	C <sub>(19B)</sub> -C <sub>(26B)</sub>	1.522(7)
C <sub>(20B)</sub> -C <sub>(21B)</sub>	1.519(6)	C <sub>(21B)</sub> -C <sub>(23B)</sub>	1.540(6)
C <sub>(21B)</sub> -C <sub>(22B)</sub>	1.543(5)	C <sub>(23B)</sub> -C <sub>(25B)</sub>	1.496(6)
C <sub>(24B)</sub> -C <sub>(25B)</sub>	1.568(6)	C <sub>(25B)</sub> -C <sub>(26B)</sub>	1.515(8)

В результате аннелированное с хинолоновым циклом тетрагидро-пиридиновое кольцо приобретает конформацию *софы* (параметры складчатости [14]:  $S = 0.58$ ,  $\theta = 39.6^\circ$ ,  $\Psi = 7.3^\circ$  для **A** и  $S = 0.68$ ,  $\theta = 36.1^\circ$ ,  $\Psi = 1.9^\circ$  для **B**). При этом возникает укороченный внутримолекулярный

Т а б л и ц а 4



Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре амида 3п

Угол	$\omega$ , град.	Угол	$\omega$ , град.
1	2	3	4
C <sub>(14A)</sub> -S <sub>(1A)</sub> -C <sub>(16A)</sub>	89.3(2)	C <sub>(1A)</sub> -N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub>	123.4(3)
C <sub>(1A)</sub> -N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(10A)</sub>	120.2(3)	C <sub>(9A)</sub> -N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(10A)</sub>	116.4(3)
C <sub>(13A)</sub> -N <sub>(2A)</sub> -C <sub>(14A)</sub>	122.8(4)	C <sub>(14A)</sub> -N <sub>(3A)</sub> -C <sub>(15A)</sub>	110.5(3)
N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	120.7(3)	N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(2A)</sub>	122.9(3)
C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(2A)</sub>	116.4(3)	C <sub>(3A)</sub> -C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(1A)</sub>	120.2(4)
C <sub>(3A)</sub> -C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(12A)</sub>	119.3(4)	C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(12A)</sub>	120.5(4)
C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(3A)</sub> -C <sub>(4A)</sub>	122.1(4)	C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(4A)</sub> -C <sub>(3A)</sub>	119.1(4)
C <sub>(4A)</sub> -C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	118.9(4)	C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(5A)</sub>	123.1(4)
C <sub>(1A)</sub> -C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(7A)</sub>	118.6(3)	C <sub>(5A)</sub> -C <sub>(6A)</sub> -C <sub>(7A)</sub>	118.3(4)
O <sub>(2A)</sub> -C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	120.8(4)	O <sub>(2A)</sub> -C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	118.4(4)
C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(6A)</sub>	120.8(4)	C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(9A)</sub>	119.1(4)
C <sub>(7A)</sub> -C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(13A)</sub>	119.1(4)	C <sub>(9A)</sub> -C <sub>(8A)</sub> -C <sub>(13A)</sub>	121.8(4)
O <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub> -N <sub>(1A)</sub>	118.4(3)	O <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	124.2(3)
N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(9A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	117.4(3)	N <sub>(1A)</sub> -C <sub>(10A)</sub> -C <sub>(11A)</sub>	115.0(4)
C <sub>(10A)</sub> -C <sub>(11A)</sub> -C <sub>(12A)</sub>	114.7(4)	C <sub>(2A)</sub> -C <sub>(12A)</sub> -C <sub>(11A)</sub>	111.2(4)
O <sub>(3A)</sub> -C <sub>(13A)</sub> -N <sub>(2A)</sub>	123.6(4)	O <sub>(3A)</sub> -C <sub>(13A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	121.1(4)
N <sub>(2A)</sub> -C <sub>(13A)</sub> -C <sub>(8A)</sub>	115.3(4)	N <sub>(3A)</sub> -C <sub>(14A)</sub> -N <sub>(2A)</sub>	119.0(4)
N <sub>(3A)</sub> -C <sub>(14A)</sub> -S <sub>(1A)</sub>	116.4(3)	N <sub>(2A)</sub> -C <sub>(14A)</sub> -S <sub>(1A)</sub>	124.6(3)
C <sub>(16A)</sub> -C <sub>(15A)</sub> -N <sub>(3A)</sub>	114.7(4)	C <sub>(16A)</sub> -C <sub>(15A)</sub> -C <sub>(17A)</sub>	126.8(4)
N <sub>(3A)</sub> -C <sub>(15A)</sub> -C <sub>(17A)</sub>	118.2(4)	C <sub>(15A)</sub> -C <sub>(16A)</sub> -S <sub>(1A)</sub>	109.1(4)
C <sub>(18A)</sub> -C <sub>(17A)</sub> -C <sub>(15A)</sub>	112.1(4)	C <sub>(18A)</sub> -C <sub>(17A)</sub> -C <sub>(24A)</sub>	108.5(4)
C <sub>(15A)</sub> -C <sub>(17A)</sub> -C <sub>(24A)</sub>	111.4(3)	C <sub>(18A)</sub> -C <sub>(17A)</sub> -C <sub>(22A)</sub>	106.9(4)
C <sub>(15A)</sub> -C <sub>(17A)</sub> -C <sub>(22A)</sub>	108.5(3)	C <sub>(24A)</sub> -C <sub>(17A)</sub> -C <sub>(22A)</sub>	109.3(3)
C <sub>(17A)</sub> -C <sub>(18A)</sub> -C <sub>(19A)</sub>	112.4(4)	C <sub>(18A)</sub> -C <sub>(19A)</sub> -C <sub>(20A)</sub>	110.6(4)
C <sub>(18A)</sub> -C <sub>(19A)</sub> -C <sub>(26A)</sub>	106.7(4)	C <sub>(20A)</sub> -C <sub>(19A)</sub> -C <sub>(26A)</sub>	110.3(5)
C <sub>(19A)</sub> -C <sub>(20A)</sub> -C <sub>(21A)</sub>	108.8(4)	C <sub>(23A)</sub> -C <sub>(21A)</sub> -C <sub>(20A)</sub>	108.2(4)
C <sub>(23A)</sub> -C <sub>(21A)</sub> -C <sub>(22A)</sub>	110.4(4)	C <sub>(20A)</sub> -C <sub>(21A)</sub> -C <sub>(22A)</sub>	109.7(4)
C <sub>(21A)</sub> -C <sub>(22A)</sub> -C <sub>(17A)</sub>	110.3(3)	C <sub>(21A)</sub> -C <sub>(23A)</sub> -C <sub>(25A)</sub>	110.9(4)
C <sub>(25A)</sub> -C <sub>(24A)</sub> -C <sub>(17A)</sub>	109.9(3)	C <sub>(26A)</sub> -C <sub>(25A)</sub> -C <sub>(23A)</sub>	108.1(4)
C <sub>(26A)</sub> -C <sub>(25A)</sub> -C <sub>(24A)</sub>	108.1(4)	C <sub>(23A)</sub> -C <sub>(25A)</sub> -C <sub>(24A)</sub>	111.2(4)
C <sub>(25A)</sub> -C <sub>(26A)</sub> -C <sub>(19A)</sub>	109.9(4)	C <sub>(16B)</sub> -S <sub>(1B)</sub> -C <sub>(14B)</sub>	87.3(2)
C <sub>(9B)</sub> -N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(1B)</sub>	122.1(4)	C <sub>(9B)</sub> -N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(10B)</sub>	115.6(4)
C <sub>(1B)</sub> -N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(10B)</sub>	122.1(4)	C <sub>(13B)</sub> -N <sub>(2B)</sub> -C <sub>(14B)</sub>	128.1(4)
C <sub>(14B)</sub> -N <sub>(3B)</sub> -C <sub>(15B)</sub>	111.0(4)	C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(1B)</sub> -N <sub>(1B)</sub>	118.5(4)
C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(2B)</sub>	123.9(4)	N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(2B)</sub>	117.6(4)
C <sub>(3B)</sub> -C <sub>(2B)</sub> -C <sub>(1B)</sub>	115.9(4)	C <sub>(3B)</sub> -C <sub>(2B)</sub> -C <sub>(12B)</sub>	123.1(4)
C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(2B)</sub> -C <sub>(12B)</sub>	121.0(4)	C <sub>(4B)</sub> -C <sub>(3B)</sub> -C <sub>(2B)</sub>	122.0(4)
C <sub>(3B)</sub> -C <sub>(4B)</sub> -C <sub>(5B)</sub>	120.4(4)	C <sub>(4B)</sub> -C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	122.6(4)
C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(5B)</sub>	115.2(4)	C <sub>(1B)</sub> -C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(7B)</sub>	119.6(4)
C <sub>(5B)</sub> -C <sub>(6B)</sub> -C <sub>(7B)</sub>	125.1(4)	O <sub>(2B)</sub> -C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	124.9(4)
O <sub>(2B)</sub> -C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	114.5(4)	C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(6B)</sub>	120.6(4)
C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(9B)</sub>	120.3(4)	C <sub>(7B)</sub> -C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(13B)</sub>	116.7(4)

Окончание таблицы 4

1	2	3	4
C <sub>(9B)</sub> -C <sub>(8B)</sub> -C <sub>(13B)</sub>	123.0(4)	O <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub> -N <sub>(1B)</sub>	120.2(4)
O <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	121.2(4)	N <sub>(1B)</sub> -C <sub>(9B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	118.6(4)
C <sub>(11B)</sub> -C <sub>(10B)</sub> -N <sub>(1B)</sub>	111.0(4)	C <sub>(12B)</sub> -C <sub>(11B)</sub> -C <sub>(10B)</sub>	114.7(5)
C <sub>(11B)</sub> -C <sub>(12B)</sub> -C <sub>(2B)</sub>	112.5(4)	O <sub>(3B)</sub> -C <sub>(13B)</sub> -N <sub>(2B)</sub>	118.6(4)
O <sub>(3B)</sub> -C <sub>(13B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	122.6(4)	N <sub>(2B)</sub> -C <sub>(13B)</sub> -C <sub>(8B)</sub>	118.8(4)
N <sub>(3B)</sub> -C <sub>(14B)</sub> -N <sub>(2B)</sub>	120.9(4)	N <sub>(3B)</sub> -C <sub>(14B)</sub> -S <sub>(1B)</sub>	115.8(3)
N <sub>(2B)</sub> -C <sub>(14B)</sub> -S <sub>(1B)</sub>	123.3(3)	C <sub>(16B)</sub> -C <sub>(15B)</sub> -N <sub>(3B)</sub>	112.1(4)
C <sub>(16B)</sub> -C <sub>(15B)</sub> -C <sub>(17B)</sub>	128.0(4)	N <sub>(3B)</sub> -C <sub>(15B)</sub> -C <sub>(17B)</sub>	119.9(3)
C <sub>(15B)</sub> -C <sub>(16B)</sub> -S <sub>(1B)</sub>	113.5(3)	C <sub>(15B)</sub> -C <sub>(17B)</sub> -C <sub>(22B)</sub>	108.6(3)
C <sub>(15B)</sub> -C <sub>(17B)</sub> -C <sub>(24B)</sub>	110.0(3)	C <sub>(22B)</sub> -C <sub>(17B)</sub> -C <sub>(24B)</sub>	107.9(3)
C <sub>(15B)</sub> -C <sub>(17B)</sub> -C <sub>(18B)</sub>	112.1(3)	C <sub>(22B)</sub> -C <sub>(17B)</sub> -C <sub>(18B)</sub>	109.4(3)
C <sub>(24B)</sub> -C <sub>(17B)</sub> -C <sub>(18B)</sub>	108.7(4)	C <sub>(19B)</sub> -C <sub>(18B)</sub> -C <sub>(17B)</sub>	108.8(4)
C <sub>(20B)</sub> -C <sub>(19B)</sub> -C <sub>(26B)</sub>	108.4(4)	C <sub>(20B)</sub> -C <sub>(19B)</sub> -C <sub>(18B)</sub>	108.5(4)
C <sub>(26B)</sub> -C <sub>(19B)</sub> -C <sub>(18B)</sub>	112.9(4)	C <sub>(19B)</sub> -C <sub>(20B)</sub> -C <sub>(21B)</sub>	110.5(4)
C <sub>(20B)</sub> -C <sub>(21B)</sub> -C <sub>(23B)</sub>	110.7(4)	C <sub>(20B)</sub> -C <sub>(21B)</sub> -C <sub>(22B)</sub>	108.3(4)
C <sub>(23B)</sub> -C <sub>(21B)</sub> -C <sub>(22B)</sub>	107.8(4)	C <sub>(17B)</sub> -C <sub>(22B)</sub> -C <sub>(21B)</sub>	110.9(3)
C <sub>(25B)</sub> -C <sub>(23B)</sub> -C <sub>(21B)</sub>	109.3(4)	C <sub>(17B)</sub> -C <sub>(24B)</sub> -C <sub>(25B)</sub>	109.5(3)
C <sub>(23B)</sub> -C <sub>(25B)</sub> -C <sub>(26B)</sub>	110.5(4)	C <sub>(23B)</sub> -C <sub>(25B)</sub> -C <sub>(24B)</sub>	109.2(4)
C <sub>(26B)</sub> -C <sub>(25B)</sub> -C <sub>(24B)</sub>	109.9(5)	C <sub>(25B)</sub> -C <sub>(26B)</sub> -C <sub>(19B)</sub>	109.1(4)

контакт N<sub>(10B)</sub>...O<sub>(1)</sub> 2.35 в **A**, 2.36 Å в **B** (2.46 Å). Пятичленный тиазольный гетероцикл несколько некопланарен плоскому фрагменту (торсионный угол C<sub>(13)</sub>-N<sub>(2)</sub>-C<sub>(14)</sub>-S<sub>(1)</sub> -11.0(6) в **A**, 11.0(6)° в **B**), что, вероятно, можно объяснить отталкиванием между атомом кислорода карбонильной группы и атомом серы [укороченный внутримолекулярный контакт S<sub>(1)</sub>...O<sub>(3)</sub> 2.77 в **A** и **B** (3.13 Å)]. Адамантовый заместитель расположен таким образом, что связь C<sub>(18)</sub>-C<sub>(17)</sub> практически копланарна плоскости тиазольного цикла (торсионный угол C<sub>(18)</sub>-C<sub>(17)</sub>-C<sub>(15)</sub>-C<sub>(16)</sub> -11.1(6)° в **A** и 10.0(6)° в **B**).

Все синтезированные амиды **3–5** подвергнуты микробиологическому скринингу, проведенному радиометрическим методом [15, 16] по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. При этом установлено, что некоторые из исследованных веществ в концентрации 6.25 мкг/мл проявляют *in vitro* высокую противотуберкулезную активность, угнетая рост микобактерий туберкулеза на 99–100% (табл. 5).

Сравнительный анализ антимикобактериальных свойств амидов **3–5** и их структурных аналогов – соответствующих гетариламидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2- и 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот с низшими N<sub>(1)</sub>-алкильными заместителями в хинолоновом ядре – обнаруживает одну и ту же зависимость проявляемого антимикробного действия от химического строения гетероцикла в амидном фрагменте молекулы. Так, например, пиридил-4-амиды всегда активнее своих 3-аналогов, а те, в свою очередь, существенно превосходят по силе противотуберкулезного эффекта 2-изомеры.

В ряду 3-гидрокси- и некоторых монометилзамещенных пиридил-2-

амидов переход к производным пиридохинолин-2-карбоновой кислоты **3d–g** неожиданно привел к усилению активности, однако, в общем эффект оказался незначительным. А вот влияние метильной группы в положении 6 пиридил-2-амидного остатка во всех случаях одинаково – она полностью дезактивирует молекулу независимо от строения хинолоновой части. Нецелесообразно также и амидирование гидроксихинолинкарбоновых кислот 2-аминопиримидином, поскольку специфическое действие получаемых при этом соединений никогда не превышало 20–25%. Напротив, тиазолил-2-амиды демонстрируют намного более высокие и стабильные результаты. Выявлено, что заместители в положении 4 или 5 тиазола, как правило, повышают активность, но они не должны быть пространственно объемными. Еще более благоприятно на силу противотуберкулезного действия влияет введение второго атома азота в ароматический пятичленный цикл – 1,3,4-тиадиазолил-2-амиды практически всегда сохраняют способность блокировать рост микобактерий туберкулеза на 90–100% при низкой минимальной ингибирующей концентрации (МИК). В то же время, на активность производных бензтиазола структура хинолонового фрагмента оказывает более выраженное влияние. Если абсолютное отсутствие антимикобактериальных свойств у 4-(6-метилбензтиазолил-2)анилида **4** было заведомо прогнозируемым, то сравнительно низкая активность бензтиазолил-2-амида **3v**, а также его галоген- (**3w–y**) и метил- (**3z**) замещенных аналогов оказалась несколько неожиданной.

Т а б л и ц а 5

Противотуберкулезная активность соединений 3–5

Соединение	Задержка роста <i>M. tuberculosis</i> , %	МИК,* мкг/мл	Соединение	Задержка роста <i>M. tuberculosis</i> , %	МИК,* мкг/мл
<b>3a</b>	100	6.25	<b>3p</b>	73	–
<b>3b</b>	57	–	<b>3q</b>	63	–
<b>3c</b>	14	–	<b>3r</b>	100	3.13
<b>3d</b>	17	–	<b>3s</b>	100	0.78
<b>3e</b>	58	–	<b>3t</b>	100	1.56
<b>3f</b>	13	–	<b>3u</b>	100	3.13
<b>3g</b>	15	–	<b>3v</b>	9	–
<b>3h</b>	0	–	<b>3w</b>	39	–
<b>3i</b>	20	–	<b>3x</b>	25	–
<b>3j</b>	99	6.25	<b>3y</b>	100	6.25
<b>3k</b>	100	3.13	<b>3z</b>	20	–
<b>3l</b>	100	3.13	<b>4</b>	0	–
<b>3m</b>	100	6.25	<b>5a</b>	0	–
<b>3n</b>	18	–	<b>5b</b>	0	–
<b>3o</b>	32	–	<b>5c</b>	0	–

\* Согласно принятым в ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility) критериям, истинная МИК определяется только для веществ, показавших на первом этапе активность не ниже 90%.

Подводя итог проведенному исследованию, отметим, что в целом

аннелирование хинолонового ядра с тетрагидропиридиновым циклом в большинстве случаев кардинально не сказывается на противотуберкулезных свойствах. Данное обстоятельство позволяет сделать вывод о том, что N<sub>(1)</sub>-алкильные заместители в гетариламидах 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот, равно как и тригидропиррольный или тетрагидропиридиновый фрагменты в соответствующих производных 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-2- и 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-*ij*]хиолин-2-карбоновых кислот, не принимают прямого участия в связывании с биологической мишенью. Скорее всего, они лишь в той или иной мере влияют на способность взаимодействовать с рецепторами действительно одной из ключевых функциональных групп – карбонила в положении 2 хинолонового ядра. Вторым таким центром, очевидно, является группировка NH в амидном фрагменте. Подтверждением этого служит уже неоднократно наблюдающаяся полная потеря активности у вторичных амидов типа **5**.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В синтезе эфира **1** использованы коммерческие 1,2,3,4-тетрагидрохиолин и триэтил-метантрикарбоксилат фирмы Fluka. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WM-360 (360 МГц) в растворе ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС.

**Этиловый эфир 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-*ij*]-хиолин-2-карбоновой кислоты (1).** В 21.1 мл (0.1 моль) триэтилметантрикарбоксилата, нагретого до 215 °С, при перемешивании по каплям прибавляют 12.5 мл (0.1 моль) 1,2,3,4-тетрагидрохиолина (**2**) таким образом, чтобы температура реакционной смеси поддерживалась в пределах ±5 °С от начальной. Выделяющемуся в процессе реакции этанолу дают возможность свободно отгоняться через подходящий дефлегматор без увеличения исходных реагентов. После прибавления всего 1,2,3,4-тетрагидрохиолина реакционную смесь выдерживают 10–15 мин при той же температуре, а затем дают остыть до ≈100 °С. Прибавляют 300 мл 10% водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и нагревают до 70–80 °С. Полученный раствор 1-О-натриевой соли эфира **1** чистят углем, фильтруют. После охлаждения фильтрат подкисляют разбавленной (1:1) HCl до pH 4.5–5. Осадок эфира **1** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 26.23 г (96%). Бесцветные иглы с т. пл. 102–104 °С (из гексана). По данным работы [17], желтые иглы с т. пл. 101 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 13.10 (1H, с, OH); 7.88 (1H, д, *J* = 8.0, H-10); 7.49 (1H, д, *J* = 7.3, H-8); 7.18 (1H, т, *J* = 7.5, H-9); 4.33 (2H, к, *J* = 7.0, OCH<sub>2</sub>); 3.99 (2H, т, *J* = 5.6, NCH<sub>2</sub>); 2.94 (2H, т, *J* = 6.1, 7-CH<sub>2</sub>); 2.00 (2H, кв, *J* = 6.0, 6-CH<sub>2</sub>); 1.32 (3H, т, *J* = 7.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**N-R-Амиды 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-*ij*]-хиолин-2-карбоновой кислоты 3a–z, 4** (общая методика). Смесь 2.73 г (0.01 моль) эфира **1**, 0.01 моль соответствующего первичного амина и 1 мл ДМФА перемешивают и выдерживают 3–5 мин при 160 °С. Исходные реагенты при этом вначале растворяются, а затем после бурного выделения этанола начинается выкристаллизовываться конечный амид. К еще не остывшей реакционной смеси осторожно, опасаясь резкого вскипания, прибавляют 10–15 мл этанола и тщательно растирают. Осадок гетариламида **3** или анилида **4** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Кристаллизуют из ДМФА.

**Гидрохлориды 4-R-пиперазин-1-иламидов 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-**

**3H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты 5a-c.** Полученные по методике предыдущего опыта основания 4-R-пиперазин-1-иламидов (загрузка 0.01 моль) суспендируют в 10 мл этанола, затем прибавляют раствор газообразного HCl в этаноле до pH 3 (осадок при этом растворяется), после чего оставляют на несколько часов в морозильном шкафу. Выделившиеся кристаллы гидрохлоридов 4-R-пиперазин-1-иламидов **5a-c** отфильтровывают, промывают эфиром, сушат.

**Рентгеноструктурное исследование.** Кристаллы амида **3n** триклинные (из ДМФА), при 20 °C:  $a = 7.293(1)$ ,  $b = 11.298(1)$ ,  $c = 26.995(3)$  Å,  $\alpha = 91.20(1)^\circ$ ,  $\beta = 91.74(1)^\circ$ ,  $\gamma = 90.06(1)^\circ$ ,  $V = 2222.8(4)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 462.57$ ,  $Z = 4$ , пространственная группа  $P\bar{1}$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.382$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.181$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 980$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 18142 отражений (7800 независимых,  $R_{\text{int}} = 0.057$ ) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK $\alpha$ -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$ ).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [18]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с  $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$  неводородного атома, связанного с данным водородным ( $n = 1.5$  для гидроксильной группы и  $n = 1.2$  для всех остальных атомов водорода). Структура уточнена по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до  $wR_2 = 0.215$  по 7609 отражениям ( $R_1 = 0.082$  по 3121 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.080$ ). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC631476. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3 и 4.

*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, А. В. Туров, *XTC*, 1039 (2008).
2. N. Frimodt-Moller, A. M. Hammerum, L. Bagger-Skjot, J. H. Hessler, C. T. Brandt, R. L. Skov, D. L. Monnet, *Ugeskr. Laeger.*, **168**, 3039 (2006).
3. R. Johnson, E. M. Streicher, G. E. Louw, R. M. Warren, P. D. van Helden, T. C. Victor, *Curr. Issues Mol. Biol.*, **8**, 97 (2006).
4. S. K. Sharma, A. Mohan, *Chest*, **130**, 261 (2006).
5. A. D. Harries, C. Dye, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **100**, 415 (2006).
6. A. I. De La Iglesia, H. R. Morbidoni, *Rev. Argent. Microbiol.*, **38**, 97 (2006).
7. A. J. Steyn, J. Chan, V. Mehra, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **12**, 415 (1999).
8. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, *XTC*, 1023 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 863 (2007)].
9. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Е. В. Моспанова, *XTC*, 1015 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 863 (2007)].
10. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Е. В. Моспанова, О. В. Шишкин, *XTC*, 718 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 856 (2007)].
11. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Н. Л. Березнякова, *XTC*, 1191 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1032 (2006)].
12. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Struct. Correl.*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.

13. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
14. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 147 (1990).
15. L. B. Heifets, in: *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. B. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.
16. C. B. Inderleid, K. A. Nash, in: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.
17. A. Kuttyrev, T. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 969 (1997).
18. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*. Rev. 5.1 (1998).

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

Поступило 30.11.2006