

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, О. В. Шишкин^а,
А. В. Туров^б

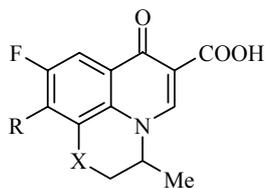
4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

108*. N-R-АМИДЫ 1-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛ-3-ОКСО-9-ФТОР-6,7-ДИГИДРО- 3Н,5Н-ПИРИДО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ

Реакция 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с триэтилметантрикарбоксилатом приводит к образованию ди(1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо-[3,2,1-*ij*]хинолин-2-ил)метана и этилового эфира 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты, на основе которого получены алкил-, диалкиламиноалкил- и гетариламиды, а также гидразиды. Обсуждаются строение синтезированных соединений и их противотуберкулезные свойства.

Ключевые слова: гетероциклические производные трикарбонилметана, сложные эфиры и амиды 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, противотуберкулезная активность, РСА.

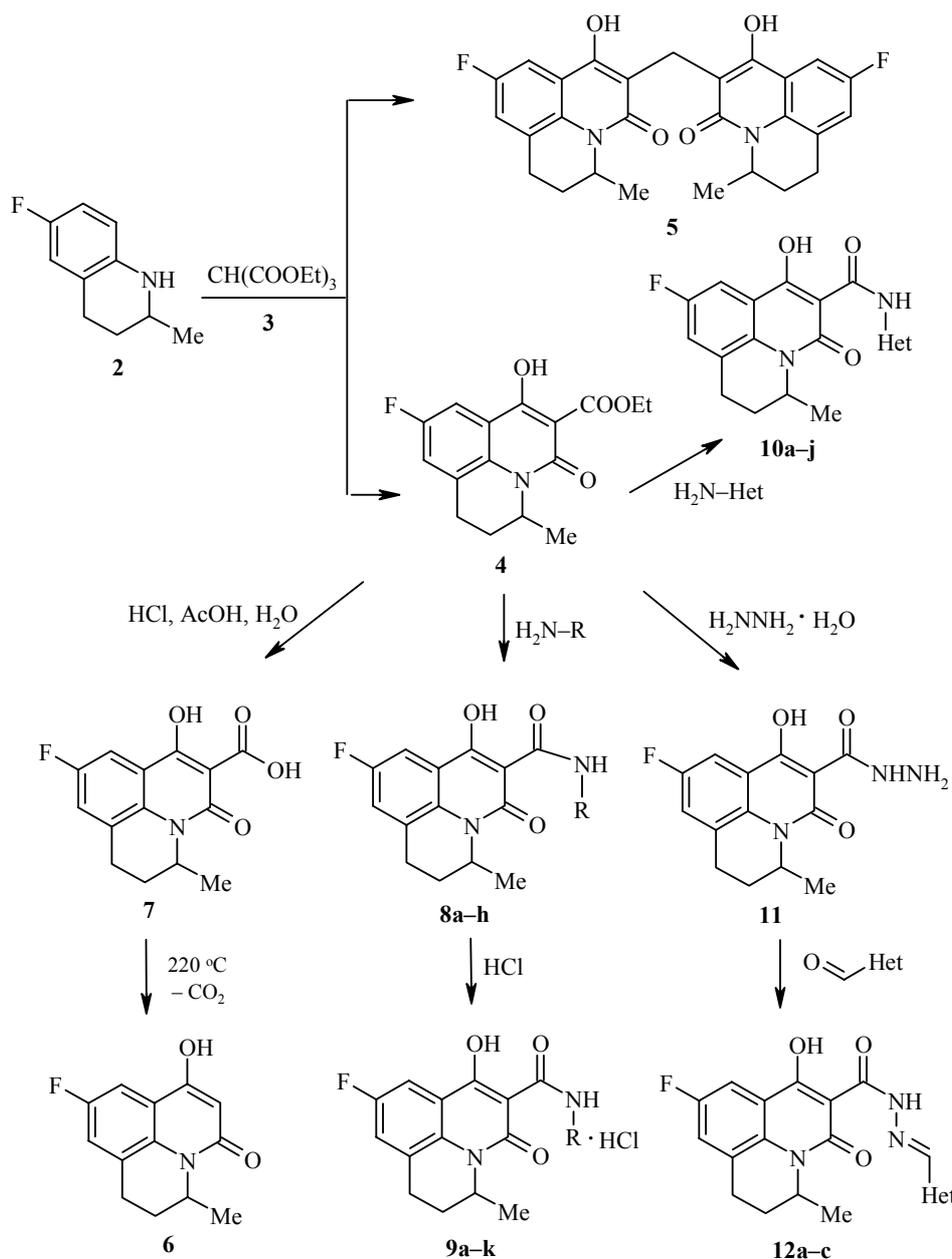
В арсенале современных антибактериальных химиотерапевтических средств важное место занимают препараты фторхинолонового ряда, среди которых можно отметить C₍₈₎N₍₁₎ аннелированные трициклические производные общей формулы **1**, отличающиеся высокой активностью и хорошими фармакокинетическими свойствами [2, 3]. До недавнего времени считалось, что модификация карбоксильной группы фторхинолонов приводит к резкому снижению противомикробных свойств, и карбоксипроизводные могут быть активными только в том случае, если для них существует возможность *in vivo* достаточно легко превращаться в исходные



1a-e

1 a X = CH₂, R = H (флумексин); **b** X = CH₂, R = имидазол-1-ил (S-25932); **c** X = CH₂, R = 4-метилпиперазин-1-ил (ОРС-7241); **d** X = O, R = 4-метилпиперазин-1-ил (офлоксацин); **e** X = S, R = 4-метилпиперазин-1-ил (руфлоксацин)

* Сообщение 107 см. [1].



8 a R = 2-хлорбензил, **b** R = 2-(3,4-диметоксифенил)этил, **c** R = 3-фенилпропил,
d R = фурфурил, **e** R = тетрагидрофурфурил, **f** R = пиколил-2, **g** R = пиколил-3,
h R = пиколил-4; **9 a** R = 2-диметиламиноэтил, **b** R = 2-этиламиноэтил, **c** R = 2-(2-гидр-
оксиэтиламино)этил, **d** R = 2-диэтиламиноэтил, **e** R = 3-диметиламинопропил, **f** R = 3-ди-
этиламинопропил, **g** R = 1-этилпирролидин-2-илметил, **h** R = 2-пиперазин-1-илэтил,
i R = 2-морфолин-4-илэтил, **j** R = 3-морфолин-4-илпропил, **k** R = 3-пиперидин-1-илпропил;
10 a Het = пиридин-4-ил, **b** Het = пиридин-3-ил, **c** Het = пиридин-2-ил, **d** Het = 3-метил-
пиридин-2-ил, **e** Het = 4-метилпиридин-2-ил, **f** Het = 5-метилпиридин-2-ил, **g** Het = 6-метил-
пиридин-2-ил, **h** Het = 3-гидроксипиридин-2-ил, **i** Het = пиримидин-2-ил, **j** Het = пиазин-2-ил;
12 a Het = пиридин-4-ил, **b** Het = пиридин-3-ил, **c** Het = пиридин-2-ил

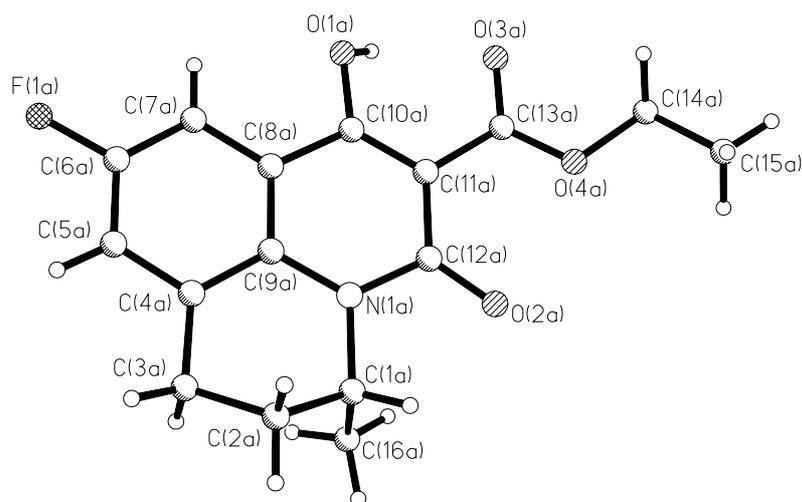
кислоты. Однако постепенно это утверждение было неоднократно опровергнуто многими исследователями. В результате появились так называемые антибиотики "двойного действия", представляющие собой сложные эфиры фторхинолонкарбоновых кислот и цефалоспоринов [4]. 3-Хинолинкарбоксамиды и их циклические аналоги в ряде случаев также оказались более эффективными, чем исходные фторхинолоны [3]. Кроме того, амидирование приводит к появлению новых полезных свойств – противогерпесной [5], антиаллергической [6], противоопухолевой [7] и других видов биологической активности.

Учитывая изложенное выше, представляет интерес продолжить поиск потенциальных противотуберкулезных средств, проводимый нами в ряду амидированных производных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, с вовлечением в круг исследований структурных аналогов флумехина **1a**. Для этого 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**2**) конденсировали с триэтилметантрикарбоксилатом (**3**) по описанной ранее [8], хотя и несколько модифицированной методике – с учетом стерических препятствий у группы NH хинолина **2**, обусловленных соседней метильной группой, в реакцию вводили не эквивалент, а 10% избыток триэфира **3**. Образовавшийся этиловый эфир 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**4**) выделяют из реакционной смеси в виде водорастворимой 4-О-натриевой соли, которую затем подкислением переводят в целевую 4-ОН-форму.

По данным РСА (рисунок), в симметрически независимой части элементарной ячейки кристалла этого соединения находятся две молекулы (**A** и **B**), различающиеся конформацией частично гидрированных циклов и сложноэфирной группы. В молекуле **A** дигидропиридоновый цикл плоский, а в молекуле **B** этот фрагмент находится в конформации сильно уплощенной искаженной *софы*. Атомы N₍₁₎ и C₍₁₂₎ отклоняются от плоскости остальных атомов цикла на 0.08 и 0.12 Å соответственно. Некоторые отличия наблюдаются и в конформации тетрагидроцикла N₍₁₎, C₍₁₎...C₍₄₎, C₍₉₎. В молекуле **A** он имеет конформацию *софа* (отклонение атома C₍₂₎ равно –0.69 Å), а в **B** *софа* искажена в сторону *полукресла* (отклонения атомов C₍₁₎ и C₍₂₎ составляют 0.09 и –0.60 Å соответственно). Метильная группа C₍₁₆₎ в обеих молекулах находится в аксиальном положении (торсионный угол C₍₉₎–N₍₁₎–C₍₁₎–C₍₁₆₎ 92.7(5)° в **A**, 94.0(6)° в **B**).

Сложноэфирная группа имеет трансoidную конформацию (торсионные углы C₍₁₁₎–C₍₁₃₎–O₍₄₎–C₍₁₄₎ –178.5(5)° в **A** и 179.0(4)° в **B**, C₍₁₃₎–O₍₄₎–C₍₁₄₎–C₍₁₅₎ 165.3(6)° **A**, 173.9(5)° **B**) и несколько развернута относительно плоскости хинолонового фрагмента (торсионный угол C₍₁₀₎–C₍₁₁₎–C₍₁₃₎–O₍₃₎ – 6.5(8)° **A**, –7.3(7)° **B**), однако на реакционную способность это существенного влияния не оказывает.

Образование трехмерной сетки внутри- и межмолекулярных водородных связей O_(1A)–H...O_(3A) 2.05 Å (угол O–H...O 113°), O_(1A)–H...O_(3B) 2.43 Å (угол O–H...O 128°), O_(1B)–H...O_(3A) 2.46 Å (угол O–H...O 146°), C_(3A)–H...O_(3B) (1–*x*, –*y*, –*z*) 2.52 Å (угол C–H...O 144°), C_(3B)–H...O_(2A) (–*x*, 1–*y*, –*z*) 2.44 Å (угол C–H...O 170°) приводит к удлинению связей C_(12A) = O_(2A) 1.243(6) Å, C_(13A) = O_(3A) 1.256(6) Å по сравнению со средним значением 1.210 Å [9].



Строение молекулы эфира **4** с нумерацией атомов

Необходимо отметить, что выделенное соединение **4** оказалось единственным продуктом реакции хинолина **2** с триэфиром **3**, поскольку при обработке реакционной смеси водным раствором Na_2CO_3 минорная часть остается нерастворенной. Принимая во внимание результаты предыдущих аналогичных исследований [1], логично было бы предположить, что нерастворимый в щелочи остаток представляет собой результат амидирования соединением **2** одной, двух или всех трех сложноэфирных групп метантрикарбоксилата **3**. Тем не менее, анализ спектра ЯМР ^1H показывает, что данное вещество содержит как минимум один 2-замещенный 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]-хинолиновый фрагмент (а не 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолиламидный, как предполагалось). Этоксикарбонильные группы в образце отсутствуют, а по синглету с относительной интегральной интенсивностью 1H при 3.87 м. д. вряд ли можно идентифицировать группу СН метантрикарбоновой кислоты, так как у ее моно-, ди- и триамидов данный сигнал находится в гораздо более слабом поле (среднее значение 5.5 м. д. [1]).

Хромато-масс-спектрометрическое исследование показало, что анализируемое соединение является индивидуальным веществом с молекулярной массой 478. Следовательно в его состав входят не один, а два пиридохинолиновых цикла, причем соединены они метиленовым звеном, поскольку первичный распад молекулярного иона сопровождается разрывом связи $\text{HetCH}_2\text{-Het}$ и образованием двух фрагментов – с m/z 246 и 232 соответственно. Таким образом, сопоставив данные спектроскопии ЯМР ^1H и хромато-масс-спектрометрии, побочный продукт конденсации соединения **2** и триэфира **3** следует характеризовать как ди(1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-ил)метан (**5**).

Образование подобных веществ не отмечалось ни в одной из описанных ранее реакций триэтилметантрикарбоксилата с N-алкиламинами [10], дифениламино [11], индолином [1, 12], 1,2,3,4-тетрагидрохинолином

Т а б л и ц а 1

Характеристики N-R-амидов 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты 8–10

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл, °С	Выход, %
		С	Н	N		
1	2	3	4	5	6	7
8a	C ₂₁ H ₁₈ ClFN ₂ O ₃	<u>62.81</u>	<u>4.44</u>	<u>6.85</u>	177–179	94
		62.93	4.53	6.99		
8b	C ₂₄ H ₂₅ FN ₂ O ₅	<u>65.40</u>	<u>5.81</u>	<u>6.27</u>	124–126	95
		65.44	5.72	6.36		
8c	C ₂₃ H ₂₃ FN ₂ O ₃	<u>70.10</u>	<u>5.95</u>	<u>7.02</u>	103–105	88
		70.04	5.88	7.10		
8d	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₄	<u>64.09</u>	<u>4.70</u>	<u>7.94</u>	142–144	97
		64.04	4.81	7.86		
8e	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₄	<u>63.41</u>	<u>5.76</u>	<u>7.65</u>	131–133	83
		63.32	5.87	7.77		
8f	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	<u>65.31</u>	<u>4.90</u>	<u>11.37</u>	126–128	86
		65.39	4.94	11.44		
8g	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	<u>65.46</u>	<u>4.86</u>	<u>11.51</u>	162–164	90
		65.39	4.94	11.44		
8h	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	<u>65.48</u>	<u>4.99</u>	<u>11.44</u>	170–172	92
		65.39	4.94	11.38		
9a	C ₁₈ H ₂₂ FN ₃ O ₃ · HCl	<u>56.44</u>	<u>6.15</u>	<u>10.88</u>	166–168	82
		56.32	6.04	10.95		
9b	C ₁₈ H ₂₂ FN ₃ O ₃ · HCl	<u>56.30</u>	<u>6.00</u>	<u>10.91</u>	235–237	85
		56.32	6.04	10.95		
9c	C ₁₈ H ₂₂ FN ₃ O ₄ · HCl	<u>54.14</u>	<u>5.72</u>	<u>10.43</u>	197–199	77
		54.06	5.80	10.51		
9d	C ₂₀ H ₂₆ FN ₃ O ₃ · HCl	<u>58.40</u>	<u>6.70</u>	<u>10.14</u>	240–242	84
		58.32	6.61	10.20		
9e	C ₁₉ H ₂₄ FN ₃ O ₃ · HCl	<u>57.27</u>	<u>6.39</u>	<u>10.67</u>	214–216	80
		57.36	6.33	10.56		
9f	C ₂₁ H ₂₈ FN ₃ O ₃ · HCl	<u>59.34</u>	<u>6.96</u>	<u>9.98</u>	177–179	76
		59.22	6.86	9.87		
9g	C ₂₁ H ₂₆ FN ₃ O ₃ · HCl	<u>59.41</u>	<u>6.53</u>	<u>9.82</u>	205–207	88
		59.50	6.42	9.91		
9h	C ₂₀ H ₂₅ FN ₄ O ₃ · 2HCl	<u>52.00</u>	<u>5.77</u>	<u>12.01</u>	238–240	83
		52.07	5.90	12.14		
9i	C ₂₀ H ₂₄ FN ₃ O ₄ · HCl	<u>56.50</u>	<u>5.83</u>	<u>9.97</u>	181–183	89
		56.40	5.92	9.86		
9j	C ₂₁ H ₂₆ FN ₃ O ₄ · HCl	<u>57.46</u>	<u>6.28</u>	<u>9.50</u>	215–217	84
		57.34	6.19	9.55		
9k	C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₃ · HCl	<u>60.30</u>	<u>6.57</u>	<u>9.67</u>	237–239	75
		60.34	6.67	9.59		
10a	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₃	<u>64.69</u>	<u>4.68</u>	<u>11.77</u>	213–215	86
		64.58	4.56	11.89		
10b	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₃	<u>64.71</u>	<u>4.65</u>	<u>11.95</u>	206–208	85
		64.58	4.56	11.89		
10c	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₃	<u>64.50</u>	<u>4.49</u>	<u>11.80</u>	238–240	80
		64.58	4.56	11.89		
10d	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	<u>65.47</u>	<u>4.99</u>	<u>11.37</u>	180–182	77
		65.39	4.94	11.44		

1	2	3	4	5	6	7
10e	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	<u>65.50</u>	<u>4.85</u>	<u>11.48</u>	251–253	88
		65.39	4.94	11.44		
10f	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	<u>65.52</u>	<u>5.03</u>	<u>11.37</u>	256–258	83
		65.39	4.94	11.44		
10g	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃	<u>65.30</u>	<u>4.88</u>	<u>11.51</u>	222–224	90
		65.39	4.94	11.44		
10h	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	<u>61.67</u>	<u>4.48</u>	<u>11.47</u>	225–227	75
		61.79	4.37	11.38		
10i	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₃	<u>61.13</u>	<u>4.20</u>	<u>15.94</u>	264–266	73
		61.01	4.27	15.81		
10j	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₃	<u>61.11</u>	<u>4.33</u>	<u>15.90</u>	246–248	86
		61.01	4.27	15.81		

[12] или азаетерилaminaми [13]. Лишь пиролическая трансформация 1R-4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинов в 5,9-ди-R-6,7,8-триоксодихинолино[3,4-*b*;3',4'-*e*]-4H-пираны предполагалась через схожие по строению ди(1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)кетоны [14]. Однако вопрос о том, каким образом в таком случае восстанавливается мостиковая карбонильная группа и почему это происходит в реакции триэтилметантрикарбоксилата только с 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолином остается неясным. Кроме того, экспериментально подтверждено, что эфир **4** в условиях пиролиза не циклизуется в соответствующий дихинолинопиран, а разлагается до 1-гидрокси-5-метил-9-фтор-6,7-дигидро-5H-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-3-она (**6**). Из этого следует, что дигетарилметан **5**, очевидно, образуется по иному механизму.

Эфир **4** оказался чрезвычайно устойчив к щелочному гидролизу. Кроме того, длительное кипячение в водном растворе КОН сопровождается декарбоксилированием и приводит в конечном итоге к 2H-производному **6**. Поэтому 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-карбоновую кислоту (**7**) получали гидролизом эфира **4** предварительно приготовленным раствором концентрированной хлористоводородной кислоты в уксусном ангидриде (т. е. фактически раствором HCl в уксусной кислоте с низким содержанием воды) по известному методу [10].

Напротив, амидирование эфира **4** алкиламинами в этаноле проходит легко и соответствующие амиды **8** получены с высокими выходами (табл. 1). Образующиеся в аналогичных условиях основания диалкиламиноалкиламидов очень легко растворимы в большинстве органических растворителей и имеют низкие температуры плавления. По этой причине их удобнее выделять и очищать в виде гидрохлоридов **9**. Гетариламины в кипящем этаноле с эфиром **4** не реагируют, тогда как термолиз эквимолярных количеств реагентов приводит к гетариламидам 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**10**) с хорошими результатами (табл. 1). Гидразиолиз количественно проходит в спиртовой среде уже при комнатной температуре и на основе полученного таким образом гидразида **11** синтезированы изомерные пиридинметилиденгидразиды **12**.

В спектрах ЯМР ^1H всех синтезированных соединений (табл. 3) сигналы алифатических протонов 6,7-дигидропиридохинолонового ядра дают, на первый взгляд, неожиданную картину спин-спиновых взаимодействий. Так, сигналы обеих метиленовых групп (7- CH_2 и 6- CH_2) представляют собой комбинацию дублета и триплета с большими (15–17 Гц) КССВ, каждый компонент которых испытывает дальнейшее расщепление. Вид сигналов становится понятным, если учесть, что каждый из них расщепляется с разными КССВ на протонах соседней метиленовой группы. Например, один фрагмент сигнала группы 7- CH_2 в более слабом поле (т. д при 3.20 м. д.) обусловлен аксиальным протоном, а другой (д. д при 2.95 м. д.) – экваториальным протоном. КССВ для данного сигнала составляют: $^3J_{7\text{H}_3,6\text{H}_3} = 3.5\text{--}5.5$, $^3J_{7\text{H}_3,6\text{H}_a} = 3.5\text{--}5.5$; $^3J_{7\text{H}_a,6\text{H}_a} = 12.4\text{--}13.2$; $^3J_{7\text{H}_a,6\text{H}_3} = 5.2\text{--}6.2$ Гц. Геминальная КССВ $^2J_{7\text{H}_3,7\text{H}_a} = 16.5\text{--}18.5$ Гц. Для сигнала 6- CH_2 , имеющего компонент, отвечающий экваториальному протону (д. т при 2.15 м. д.) и аксиальному (т. т при 2.05 м. д.), наблюдаются еще и вицинальные КССВ с протоном Н-5: $^3J_{5\text{H},6\text{H}_a} = 13\text{--}14$, $^3J_{5\text{H},6\text{H}_3} = 4.5\text{--}5.5$ Гц. Геминальная КССВ для сигнала 6- CH_2 $^2J_{6\text{H}_3,6\text{H}_a} = 14.0\text{--}16.0$ Гц.

Способность синтезированных соединений ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* ATCC 27294 изучена в опытах *in vitro* радиометрически [15]. Результаты первичных микробиологических испытаний (табл. 2) показывают, что соединения 7 противотуберкулезной активностью

Т а б л и ц а 2

Противотуберкулезная активность синтезированных соединений

Соединение	Ингибирование роста <i>M. tuberculosis</i> при $c = 6.25$ мкг/мл, %	Соединение	Ингибирование роста <i>M. tuberculosis</i> при $c = 6.25$ мкг/мл, %
5	24	9i	18
7	1	9j	58
8a	50	9k	62
8b	25	10a	100
8c	54	10b	76
8d	17	10c	5
8e	18	10d	100
8f	19	10e	20
8g	16	10f	17
8h	7	10g	17
9a	8	10h	14
9b	0	10i	20
9c	26	10j	82
9d	42	11	21
9e	0	12a	1
9f	85	12b	5
9g	95	12c	12
9h	52		

Таблица 3

Спектры ЯМР ^1H амидов 8–10

Со- еди- нение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)										
	1-Гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1- <i>ij</i>]хинолиновое ядро										R (Het)
	1-OH (1H, с)	CONH (1H, т)*	H-10 (1H, д. д)	H-8 (1H, д. д)	5-CH (1H, м)	7-CH ₂		6-CH ₂		CH ₃ (3H, д)	
						H _a -7 (1H, т. д)	H _β -7 (1H, д. д)	H _β -6 (1H, д. т)	H _a -6 (1H, т. т)		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
8a	16.87	10.85 (5.8)	7.63 (8.5 и 2.6)	7.38 (6.7 и 2.5)	5.21	3.17	2.92	2.11	1.97	1.28 (6.6)	7.45 (1H, д. д, $J = 6.8$ и $J = 2.6$, H-3'); 7.31–7.20 (3H, м, H аром.); 4.71 (2H, д, $J = 8.8$)
8b	17.26	10.43 (5.3)	7.58 (8.5 и 2.8)	7.37 (8.7 и 2.4)	5.14	3.14	2.93	2.11	1.92	1.24 (6.6)	6.84–6.73 (3H, м, H-2',5',6'); 3.79 (3H, с, OCH ₃); 3.75 (3H, с, OCH ₃); 3.61 (2H, к, $J = 6.4$, NCH ₂); 2.84 (2H, т, $J = 7.1$, CH ₂ Ar)
8c	17.23	10.44 (5.8)	7.61 (8.8 и 2.6)	7.32 (8.3 и 2.3)	5.19	3.16	2.93	2.11	См. R	1.27 (6.4)	7.27–7.10 (5H, м, C ₆ H ₅); 3.43 (2H, к, $J = 6.5$, NCH ₂); 2.72 (2H, м, CH ₂ C ₆ H ₅); 2.01–1.89 (3H, м, H _a -6 + NCH ₂ CH ₂)
8d	16.86	10.68 (5.6)	7.63 (8.8 и 2.7)	7.28 (8.7 и 2.5)	5.19	3.16	2.91	2.10	1.96	1.27 (6.1)	7.41 (1H, д, $J = 1.9$, H-5'); 6.33 (1H, т, $J = 1.8$, H-4'); 6.29 (1H, д, $J = 3.3$, H-3'); 4.61 (2H, т, $J = 4.6$, NCH ₂)
8e	17.16	10.47 (5.3)	7.60 (8.8 и 2.6)	7.31 (8.5 и 2.7)	5.19	3.16	2.92	2.11	См. R	1.27 (6.7)	4.03 (1H, м, OCH); 3.93–3.33 (4H, м, NCH ₂ + OCH ₂); 2.30–1.58 (5H, м, H _a -6 + 3'-CH ₂ + 4'-CH ₂)

8f	17.03	10.96 (5.1)	7.63 (8.4 и 2.6)	7.26 (8.6 и 2.9)	5.24	3.18	2.92	2.10	1.99	1.30 (7.2)	8.56 (1H, д, $J = 4.4$, H-6'); 7.68 (1H, т. д, $J = 7.9$ и $J = 1.7$, H-5'); 7.35 (1H, д, $J = 8.1$, H-3'); 7.20 (1H, т, $J = 6.2$, H-4'); 4.74 (2H, т, $J = 6.2$, NCH ₂)
8g	16.86	10.81 (5.0)	7.64 (8.3 и 2.5)	7.30 (8.5 и 2.6)	5.19	3.17	2.92	2.11	1.96	1.27 (6.3)	8.58 (1H, с, H-2'); 8.45 (1H, д, $J = 4.2$, H-6'); 7.73 (1H, д, $J = 7.7$, H-4'); 7.25 (1H, т, $J = 4.9$, H-5'); 4.65 (2H, т, $J = 5.3$, NCH ₂)
8h	16.77	10.85 (5.3)	7.64 (8.5 и 2.4)	7.31 (8.6 и 2.6)	5.21	3.18	2.93	2.12	1.98	1.29 (6.8)	8.49 (2H, д, $J = 5.3$, H-2',6'); 7.27 (2H, д, $J = 4.6$, H-3',5'); 4.66 (2H, т, $J = 5.8$, NCH ₂)
9a	16.74	10.53 (5.8)	7.60 (8.6 и 2.8)	7.38 (8.8 и 2.4)	5.18	3.15	2.95	2.12	1.95	1.27 (6.6)	11.63 (1H, уш. с, N ⁺ H); 3.85 (2H, κ, $J = 6.6$, NHCH ₂); 3.32 (2H, τ, $J = 6.2$, NCH ₂ CH ₂); 2.83 (6H, с, 2CH ₃)
9b	16.80	10.49 (5.9)	7.59 (8.8 и 2.9)	7.37 (8.6 и 2.6)	5.18	3.14	2.93	2.12	1.95	1.26 (6.4)	9.49 (2H, уш. с, N ⁺ H ₂); 3.79 (2H, κ, $J = 6.3$, NHCH ₂); 2.99 (4H, м, NH(CH ₂) ₂); 1.32 (3H, τ, $J = 7.4$, NHCH ₂ CH ₃)
9c	16.81	10.48 (6.0)	7.59 (8.6 и 2.6)	7.31 (8.6 и 2.6)	5.19	3.14	См. R	2.12	1.96	1.27 (6.8)	9.47 (2H, уш. с, N ⁺ H ₂); 3.82 (2H, κ, $J = 6.3$, CONHCH ₂); 3.77 (2H, τ, $J = 5.3$, OCH ₂); 3.20 (2H, τ, $J = 6.2$, CH ₂ N); 3.07 (2H, τ, $J = 4.9$, NCH ₂); 2.92 (2H, м, H ₃ -7 + OH)
9d	16.73	10.52 (6.1)	7.60 (8.6 и 2.6)	7.38 (8.8 и 2.6)	5.18	См. R	2.93	2.12	1.95	1.26 (6.5)	11.66 (1H, уш. с, N ⁺ H); 3.84 (2H, κ, $J = 7.2$, NHCH ₂); 3.29–3.13 (7H, м, H _a -7 + N(CH ₂) ₃); 1.37 (6H, τ, $J = 7.0$, 2CH ₃)
9e	17.05	10.45 (5.9)	7.59 (8.8 и 2.8)	7.30 (8.7 и 2.5)	5.19	См. R	2.93	См. R	1.96	1.27 (6.8)	12.01 (1H, уш. с, N ⁺ H); 3.54 (2H, κ, $J = 6.3$, NHCH ₂); 3.14 (3H, м, H _a -7 + CH ₂ N(CH ₃) ₂); 2.77 (6H, с, 2CH ₃); 2.12 (3H, м, H ₃ -6 + NCH ₂ CH ₂)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
9f	16.99	10.46 (5.8)	7.59 (8.7 и 2.6)	7.26 (8.7 и 2.7)	5.20	См. R	2.91	См. R	1.98	1.27 (6.8)	12.12 (1H, уш. с, N ⁺ H); 3.56 (2H, к, J=6.5, NHCH ₂); 3.14 (7H, м, H _a -7 + N(CH ₂) ₃); 2.13 (3H, м, H ₃ -6 + NHCH ₂ CH ₂); 1.37 (6H, т, J=7.2, 2CH ₃)
9g	16.66	10.63 (6.5)	7.61 (8.8 и 2.7)	7.30 (8.8 и 2.7)	5.21	См. R	См. R	См. R	См. R	1.28 (6.2)	12.45 (1H, уш. с, N ⁺ H); 4.10–3.00 (9H, м, NHCH ₂ + 7,1',5'-CH ₂ + 2'-CH); 2.30–1.93 (6H, м, 6,3',4'-CH ₂); 1.44 (3H, т. д, J=7.1 и J=3.5, CH ₃)
9h	16.81	10.51 (5.7)	7.60 (8.7 и 2.9)	7.42 (8.8 и 2.6)	5.17	См. R	2.94	2.12	1.93	1.26 (6.2)	9.92 (3H, уш. с, N ⁺ H + N ⁺ H ₂); 3.82 (2H, к, J=6.4, CONHCH ₂); 3.48–3.27 (9H, м, H _a -7 + 4CH ₂ пиперазина); 3.12 (3H, т, J=6.3, CH ₂ N)
9i	16.72	10.53 (5.6)	7.62 (8.4 и 2.6)	7.30 (8.4 и 2.7)	5.20	См. R	2.93	2.11	1.98	1.28 (7.2)	13.02 (1H, уш. с, N ⁺ H); 3.94 (6H, м, NHCH ₂ + O(CH ₂) ₂); 3.34–3.10 (7H, м, H _a -7 + N(CH ₂) ₃)
9j	17.05	10.45 (5.8)	7.61 (8.7 и 2.8)	7.29 (8.7 и 2.6)	5.20	См. R	2.92	2.12	1.97	1.28 (6.3)	12.81 (1H, уш. с, N ⁺ H); 3.92 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 3.56 (2H, к, J=6.3, NHCH ₂); 3.47 (2H, т, J=7.0, CH ₂ N); 3.18–2.98 (5H, м, H _a -7 + N(CH ₂) ₂); 2.20 (2H, к, J=7.7, NHCH ₂ CH ₂)
9k	17.06	10.44 (5.7)	7.59 (8.8 и 2.6)	7.33 (8.8 и 2.6)	5.18	3.16	См. R	См. R	1.95	1.26 (7.2)	11.74 (1H, уш. с, N ⁺ H); 3.52 (2H, к, J=6.4, NHCH ₂); 3.46 (2H, т, J=6.9, CH ₂ N); 3.08–2.79 (5H, м, H ₃ -7 + 2',6'-CH ₂); 2.13 (3H, м, H ₃ -6 + NHCH ₂ CH ₂); 1.79 (6H, м, 3',4',5'-CH ₂ пиперидина)
10a	16.02	12.96	7.67	7.37	5.25	3.20	2.96	2.16	2.01	1.32	8.47 (2H, д, J=5.1, H-2',6'); 7.61 (2H, д,

			(8.8 и 2.7)	(8.5 и 2.4)						(7.2)	$J = 5.5, \text{H-3}', 5')$
10b	16.19	12.82	7.68 (8.7 и 2.6)	7.38 (8.7 и 2.4)	5.28	3.21	2.97	2.17	2.02	1.34 (6.3)	8.77 (1H, д, $J = 1.6, \text{H-3}')$; 8.34 (1H, д, $J = 4.5, \text{H-6}')$; 8.17 (1H, д, $J = 8.1, \text{H-4}')$; 7.33 (1H, т, $J = 6.4, \text{H-5}')$
10c	16.26	12.91	7.66 (8.7 и 2.6)	7.32 (8.7 и 2.6)	5.30	3.19	2.94	2.15	2.02	1.33 (6.9)	8.35 (1H, д, $J = 5.3, \text{H-6}')$; 8.23 (1H, д, $J = 8.9, \text{H-3}')$; 7.74 (1H, т, д, $J = 7.6$ и $J = 1.8, \text{H-5}')$; 7.09 (1H, т, $J = 6.3, \text{H-4}')$
10d	16.53	12.44	7.65 (8.8 и 2.6)	7.38 (8.8 и 2.4)	5.27	3.20	2.95	2.15	2.00	1.33 (6.1)	8.28 (1H, д, $J = 4.9, \text{H-6}')$; 7.75 (1H, д, $J = 6.4, \text{H-4}')$; 7.18 (1H, т, $J = 6.3, \text{H-5}')$; 2.34 (3H, с, CH_3)
10e	16.32	12.85	7.68 (8.8 и 2.6)	7.32 (8.8 и 2.6)	5.30	3.19	2.94	2.15	2.02	1.33 (6.1)	8.19 (1H, д, $J = 4.6, \text{H-6}')$; 8.07 (1H, с, $\text{H-3}')$; 6.91 (1H, д, $J = 5.3, \text{H-5}')$; 2.42 (3H, с, CH_3)
10f	16.48	12.88	См. R	7.46 (8.7 и 2.5)	5.24	3.13	2.92	2.12	2.00	1.26 (6.4)	8.20 (1H, с, $\text{H-6}')$; 7.97 (1H, д, $J = 8.2, \text{H-3}')$; 7.68–7.57 (2H, м, $\text{H-10} + \text{H-4}')$; 2.29 (3H, с, CH_3)
10g	16.36	12.81	7.67 (8.5 и 2.6)	7.32 (8.5 и 2.4)	5.29	3.19	2.94	2.16	2.02	1.32 (6.6)	8.03 (1H, д, $J = 7.8, \text{H-3}')$; 7.61 (1H, т, $J = 7.8, \text{H-4}')$; 6.93 (1H, д, $J = 7.7, \text{H-5}')$; 2.44 (3H, с, CH_3)
10h	15.82	12.96	7.68 (8.7 и 2.1)	7.34 (8.1 и 2.4)	5.30	3.20	2.95	2.15	2.02	1.34 (6.7)	9.73 (1H, с, OH); 7.91 (1H, д, $J = 4.4, \text{H-6}')$; 7.28 (1H, д, $J = 7.8, \text{H-4}')$; 7.07 (1H, т, $J = 6.4, \text{H-5}')$
10i	16.41	13.19	7.66 (8.4 и 1.8)	7.46 (8.2 и 1.3)	5.25	3.18	2.93	2.16	1.99	1.31 (6.6)	8.71 (2H, д, $J = 5.0, \text{H-4}', 6')$; 7.24 (1H, т, $J = 4.9, \text{H-5}')$
10j	15.89	13.10	7.69 (8.4 и 2.6)	7.37 (8.5 и 2.6)	5.29	3.20	2.96	2.16	2.01	1.33 (6.1)	9.49 (1H, с, $\text{H-3}')$; 8.36 (2H, с, $\text{H-5}', 6')$

* Соединения **10a–j** – синглеты.

не обладает. Вопреки ожиданиям, неактивными оказались также гидразид **11** и его пиридинметилден- производные **12**. Лишь некоторые из алкиламиридов **8** проявляют умеренные антимикобактериальные свойства, что в целом согласуется со структурнобиологическими закономерностями, выявленными ранее в ряду амидированных производных 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот [16–18]. В то же время, гидрохлорид 1-этилпирролидин-2-илметиламида 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо-[3,2,1-*ij*]хиолин-2-карбоновой кислоты (**9g**) в концентрации 6.25 мкг/мл угнетает рост микобактерий туберкулеза на 95%, хотя обычно для водорастворимых соединений изучаемого класса это нехарактерно. В группе гетариламиридов выявлены два вещества: пиридин-4-ил- и 3-метилпиридин-2-иламиды (**10a** и **10b**), способные на 100% блокировать развитие *Mycobacterium tuberculosis* и представляющие интерес для дальнейших исследований.

Т а б л и ц а 4

Длины связей (*l*) в структуре эфира 4

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
F _(1A) –C _(6A)	1.363(6)	N _(1A) –C _(9A)	1.384(6)
N _(1A) –C _(12A)	1.406(6)	N _(1A) –C _(1A)	1.502(6)
O _(1A) –C _(10A)	1.343(6)	O _(2A) –C _(12A)	1.243(6)
O _(3A) –C _(13A)	1.256(6)	O _(4A) –C _(13A)	1.282(6)
O _(4A) –C _(14A)	1.490(6)	C _(1A) –C _(16A)	1.516(6)
C _(1A) –C _(2A)	1.517(6)	C _(2A) –C _(3A)	1.547(8)
C _(3A) –C _(4A)	1.461(7)	C _(4A) –C _(9A)	1.395(6)
C _(4A) –C _(5A)	1.398(7)	C _(5A) –C _(6A)	1.383(7)
C _(6A) –C _(7A)	1.362(6)	C _(7A) –C _(8A)	1.407(7)
C _(8A) –C _(9A)	1.398(6)	C _(8A) –C _(10A)	1.445(6)
C _(10A) –C _(11A)	1.354(7)	C _(11A) –C _(12A)	1.433(7)
C _(11A) –C _(13A)	1.466(7)	C _(14A) –C _(15A)	1.453(9)
F _(1B) –C _(6B)	1.376(6)	N _(1B) –C _(12B)	1.387(5)
N _(1B) –C _(9B)	1.398(6)	N _(1B) –C _(1B)	1.485(6)
O _(1B) –C _(10B)	1.330(5)	O _(2B) –C _(12B)	1.225(6)
O _(3B) –C _(13B)	1.213(5)	O _(4B) –C _(13B)	1.300(6)
O _(4B) –C _(14B)	1.464(5)	C _(1B) –C _(16B)	1.514(7)
C _(1B) –C _(2B)	1.514(7)	C _(2B) –C _(3B)	1.517(7)
C _(3B) –C _(4B)	1.498(7)	C _(4B) –C _(5B)	1.374(7)
C _(4B) –C _(9B)	1.420(6)	C _(5B) –C _(6B)	1.356(7)
C _(6B) –C _(7B)	1.359(7)	C _(7B) –C _(8B)	1.375(7)
C _(8B) –C _(9B)	1.403(6)	C _(8B) –C _(10B)	1.452(6)
C _(10B) –C _(11B)	1.372(7)	C _(11B) –C _(12B)	1.443(6)
C _(11B) –C _(13B)	1.488(6)	C _(14B) –C _(15B)	1.512(7)

Валентные углы (ω) в структуре эфира 4

Валентный угол	ω , град.	Валентный угол	ω , град.
C _(9A) -N _(1A) -C _(12A)	123.5(4)	C _(9A) -N _(1A) -C _(1A)	120.5(4)
C _(12A) -N _(1A) -C _(1A)	115.9(4)	C _(13A) -O _(4A) -C _(14A)	115.8(5)
N _(1A) -C _(1A) -C _(16A)	109.4(4)	N _(1A) -C _(1A) -C _(2A)	109.2(4)
C _(16A) -C _(1A) -C _(2A)	113.7(4)	C _(1A) -C _(2A) -C _(3A)	110.1(5)
C _(4A) -C _(3A) -C _(2A)	108.1(4)	C _(9A) -C _(4A) -C _(5A)	116.4(4)
C _(9A) -C _(4A) -C _(3A)	124.1(5)	C _(5A) -C _(4A) -C _(3A)	119.5(5)
C _(6A) -C _(5A) -C _(4A)	122.2(5)	C _(7A) -C _(6A) -F _(1A)	118.9(5)
C _(7A) -C _(6A) -C _(5A)	122.1(5)	F _(1A) -C _(6A) -C _(5A)	119.0(5)
C _(6A) -C _(7A) -C _(8A)	116.9(5)	C _(9A) -C _(8A) -C _(7A)	121.6(4)
C _(9A) -C _(8A) -C _(10A)	118.0(4)	C _(7A) -C _(8A) -C _(10A)	120.4(4)
N _(1A) -C _(9A) -C _(4A)	119.6(4)	N _(1A) -C _(9A) -C _(8A)	119.5(4)
C _(4A) -C _(9A) -C _(8A)	120.9(4)	O _(1A) -C _(10A) -C _(11A)	125.5(4)
O _(1A) -C _(10A) -C _(8A)	113.1(5)	C _(11A) -C _(10A) -C _(8A)	121.4(4)
C _(10A) -C _(11A) -C _(12A)	121.1(4)	C _(10A) -C _(11A) -C _(13A)	117.1(4)
C _(12A) -C _(11A) -C _(13A)	121.8(5)	O _(2A) -C _(12A) -N _(1A)	117.9(5)
O _(2A) -C _(12A) -C _(11A)	125.7(5)	N _(1A) -C _(12A) -C _(11A)	116.3(5)
O _(3A) -C _(13A) -O _(4A)	120.1(5)	O _(3A) -C _(13A) -C _(11A)	120.7(5)
O _(4A) -C _(13A) -C _(11A)	119.1(5)	C _(15A) -C _(14A) -O _(4A)	105.7(6)
C _(12B) -N _(1B) -C _(9B)	122.7(4)	C _(12B) -N _(1B) -C _(1B)	116.6(4)
C _(9B) -N _(1B) -C _(1B)	120.7(4)	C _(13B) -O _(4B) -C _(14B)	116.5(4)
N _(1B) -C _(1B) -C _(16B)	109.6(4)	N _(1B) -C _(1B) -C _(2B)	109.4(5)
C _(16B) -C _(1B) -C _(2B)	114.0(5)	C _(1B) -C _(2B) -C _(3B)	112.0(5)
C _(4B) -C _(3B) -C _(2B)	109.2(4)	C _(5B) -C _(4B) -C _(9B)	116.9(5)
C _(5B) -C _(4B) -C _(3B)	121.4(5)	C _(9B) -C _(4B) -C _(3B)	121.7(5)
C _(6B) -C _(5B) -C _(4B)	122.1(5)	C _(5B) -C _(6B) -C _(7B)	123.0(6)
C _(5B) -C _(6B) -F _(1B)	118.7(5)	C _(7B) -C _(6B) -F _(1B)	118.2(5)
C _(6B) -C _(7B) -C _(8B)	116.8(5)	C _(7B) -C _(8B) -C _(9B)	122.4(5)
C _(7B) -C _(8B) -C _(10B)	121.3(4)	C _(9B) -C _(8B) -C _(10B)	116.2(4)
N _(1B) -C _(9B) -C _(8B)	121.0(4)	N _(1B) -C _(9B) -C _(4B)	120.2(5)
C _(8B) -C _(9B) -C _(4B)	118.8(5)	O _(1B) -C _(10B) -C _(11B)	121.8(5)
O _(1B) -C _(10B) -C _(8B)	116.0(5)	C _(11B) -C _(10B) -C _(8B)	122.2(4)
C _(10B) -C _(11B) -C _(12B)	120.0(4)	C _(10B) -C _(11B) -C _(13B)	117.5(4)
C _(12B) -C _(11B) -C _(13B)	122.5(5)	O _(2B) -C _(12B) -N _(1B)	118.4(4)
O _(2B) -C _(12B) -C _(11B)	124.4(4)	N _(1B) -C _(12B) -C _(11B)	117.2(5)
O _(3B) -C _(13B) -O _(4B)	122.5(4)	O _(3B) -C _(13B) -C _(11B)	121.6(5)
O _(4B) -C _(13B) -C _(11B)	115.9(4)	O _(4B) -C _(14B) -C _(15B)	106.1(4)

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WM-360 (360 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектр дигетарилметана **5** зарегистрирован на квадрупольном спектрометре Finnigan MAT Incos 50 в режиме полного сканирования в диапазоне 33–700 m/z , ионизация ЭУ 70 эВ, прямой ввод, скорость нагрева ~ 5 $^\circ\text{C}$. В синтезе эфира **4** использованы коммерческие 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин и триэтилметантрикарбоксилат, соответственно, фирм Aldrich и Fluka.

Этиловый эфир 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хиолин-2-карбоновой кислоты (4). В 23.2 мл (0.11 моль) триэтилметантрикарбоксилата (**3**), нагретые до 220 $^\circ\text{C}$, при перемешивании небольшими порциями прибавляют 16.52 г (0.1 моль) хиолина **2** таким образом, чтобы температура реакционной смеси поддерживалась в пределах ± 5 $^\circ\text{C}$ от начальной. Выделяющийся в процессе реакции этанол отгоняют через подходящий дефлегматор. После прибавления всего хиолина **2** реакционную смесь выдерживают 10–15 мин при той же температуре, после чего охлаждают. Прибавляют 300 мл 10% водного раствора Na_2CO_3 , нагревают до 70–80 $^\circ\text{C}$ и фильтруют. Остаток на фильтре промывают горячей водой. Полученный раствор натриевой соли эфира **4** чистят углем и после охлаждения подкисляют разбавленной (1:1) HCl до pH 4.5–5. Выделившийся осадок эфира **4** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 23.2 г (76%). Т. пл. 131–133 $^\circ\text{C}$ (из гексана). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.86 (1H, с, OH), 7.57 (1H, д, $J = 9.1$ и $J = 3.0$, H-10), 7.46 (1H, д, $J = 9.0$ и $J = 3.0$, H-8), 5.00 (1H, м, 5-CH), 4.30 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2), 3.06 (1H, т, $J = 17.1$ и $J = 5.3$, H_a -7), 2.85 (1H, д, $J = 17.0$ и $J = 5.1$, H_β -7), 2.02 (1H, д, $J = 13.4$ и $J = 5.0$, H_γ -6), 1.82 (1H, т, $J = 13.6$ и $J = 5.1$, H_α -6), 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.14 (3H, д, $J = 6.6$, CH_3). Найдено, %: C 62.84; H 5.33; N 4.54. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$. Вычислено, %: C 62.95; H 5.28; N 4.59.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы эфира **4**, полученные из этанола, триклинные. При 20 $^\circ\text{C}$: $a = 9.369(3)$, $b = 11.651(3)$, $c = 13.521(5)$ Å, $\alpha = 99.43(3)^\circ$, $\beta = 90.29(3)^\circ$, $\gamma = 92.67(3)^\circ$, $V = 1454.3(8)$ Å 3 , $d_{\text{выч}} = 1.394$ г/см 3 , пространственная группа $P1$, $M_r = 305.3$, $Z = 4$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.109$ мм $^{-1}$, $F(000) = 640$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 5164 отражений (4868 независимых, $R_{\text{int}} = 0.014$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC ($\lambda\text{MoK}\alpha$, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX97 [19]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{экр}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для метильной группы и 1.2 для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.252$ по 4868 отражениям ($R_1 = 0.067$ по 1698 отражениям с $F > 4\sigma(F)$), $S = 0.905$. Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент № CCDC 283292). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 4, 5.

Ди(1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хиолин-2-ил)метан (5). Остаток на фильтре (см. пример получения эфира **4**) кристаллизуют из ДМФА. Получают 1.93 г (8%) дигетарилметана **5**. Т. пл. 288–290 $^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.70 (2H, с, 2OH), 7.56 (2H, д, $J = 8.9$ и $J = 2.6$, 2H-10), 7.42 (2H, д, $J = 9.0$ и $J = 2.6$, 2H-8), 5.16 (2H, м, два 5-CH), 3.87 (2H, с, CH_2), 3.13 (2H, т, $J = 15.7$ и $J = 5.5$, 2H_a -7), 2.92 (2H, д, $J = 16.8$ и $J = 3.6$, 2H_β -7), 2.07 (2H, д, $J = 12.1$ и $J = 4.2$, 2H_γ -6), 1.91 (2H, т, $J = 13.7$ и $J = 4.6$, 2H_α -6), 1.22 (6H, д, $J = 7.0$, 2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 478 $[\text{M}]^+$ (66), 246 $[\text{HetCH}_2]^+$ (12), 232 $[\text{Het}]^+$ (42), 218 (68), 204 (69), 190 (57), 176 (100), 162 (29), 148 (43). Найдено, %: C 67.68; H 5.12; N 5.92. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 67.77; H 5.06; N 5.85.

1-Гидрокси-5-метил-9-фтор-6,7-дигидро-5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хиолин-3-он (6). А. Смесь 3.05 г (0.01 моль) эфира **4** и 50 мл 20% водного раствора KOH кипятят 40 ч. Охлаждают, подкисляют HCl до pH 3. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.93 г (83%). Т. пл. 314–316 $^\circ\text{C}$ (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.52 (1H, с, OH), 7.40 (1H, д, $J = 8.8$ и $J = 2.7$, H-10), 7.33 (1H, д, $J = 8.8$ и $J = 2.8$, H-8), 5.86 (1H, с, H-2), 4.99 (1H, м, 5-CH), 3.06 (1H, т, $J = 17.0$ и $J = 4.9$, H_a -7), 2.85 (1H, д, $J = 17.1$ и $J = 4.2$, H_β -7), 2.00 (1H, д, $J = 13.8$ и $J = 5.1$, H_γ -6), 1.81 (1H, т, $J = 13.7$ и $J = 4.9$, H_α -6), 1.12 (3H, д, $J = 6.7$, CH_3). Найдено, %: C 66.85; H 5.14; N 6.09. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$.

Вычислено, %: С 66.94; Н 5.19; N 6.01.

Б. Выдерживают 2.77 г (0.01 моль) кислоты **7** в течение 10 мин при 220 °С. При этом наблюдается бурное выделение CO₂, по завершении которого реакционную массу охлаждают и кристаллизуют из водного этанола. Выход 2.09 г (90%).

В. Выдерживают 3.05 г (0.01 моль) эфира **4** в течение 20 мин при 250 °С. Охлаждают и остаток кристаллизуют из водного этанола. Выход 1.083 г (79%).

Смешанная проба образцов хинолин-3-она **6**, полученных различными методами, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР ¹H этих соединений идентичны.

1-Гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновая кислота (7). К 30 мл раствора HCl в уксусной кислоте, приготовленному по методике работы [10], прибавляют 3.05 г (0.01 моль) эфира **4** и выдерживают 5 ч при 60 °С. Охлаждают, выделившиеся кристаллы кислоты **7** отфильтровывают, промывают спиртом, затем водой, сушат. Выход 2.38 г (86%). Т. пл. 183–185 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 14.10 (1H, с, OH), 7.68 (2H, д, *J* = 8.9, *J* = 8, H-10), 5.07 (1H, м, 5-CH), 3.05 (1H, т. д, *J* = 17.0 и *J* = 5.1, H_а-7), 2.90 (1H, д. д, *J* = 17.1 и *J* = 5.0, H_β-7), 2.05 (1H, д. т, *J* = 13.6 и *J* = 5.2, H_γ-6), 1.87 (1H, т. т, *J* = 13.4 и *J* = 5.0, H_α-6), 1.20 (3H, д, *J* = 6.7, CH₃). Найдено, %: С 60.77; Н 4.45; N 5.12. C₁₄H₁₂FNO₄. Вычислено, %: С 60.65; Н 4.36; N 5.05.

2-Хлорбензиламид 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (8а). К раствору 3.05 г (0.01 моль) эфира **4** в 30 мл этанола прибавляют 1.33 мл (0.011 моль) 2-хлорбензиламина и кипятят 3 ч. Охлаждают, прибавляют 100 мл холодной воды, а затем подкисляют HCl до pH 4. Осадок амида **8а** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Алкиламиды **8b–e** получают аналогично. При выделении пиколиламидов **8f–h** реакционную смесь подкисляют уксусной кислотой.

Гидрохлорид 2-диметиламиноэтиламида 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (9а). К раствору 3.05 г (0.01 моль) эфира **4** в 15 мл этанола прибавляют 1.1 мл (0.01 моль) 2-диметиламиноэтиламина и кипятят 3 ч. Охлаждают до комнатной температуры, прибавляют насыщенный газообразным HCl этанол до pH 3, после чего выдерживают реакционную смесь 7–8 ч при 5 °С. Выделившийся гидрохлорид **9а** отфильтровывают, промывают эфиром, сушат.

Алкиламиды **9b–k** получают аналогично.

Пиридин-4-иламид 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (10а). Смесь 3.05 г (0.01 моль) эфира **4**, 0.94 г (0.01 моль) 4-аминопиридина и 0.5 мл ДМФА выдерживают 2–3 мин при 170 °С. Охлаждают, прибавляют 15 мл этанола и тщательно растирают. Осадок амида **10а** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Кристаллизуют из ДМФА.

Гетариламиды **10b–j** получают аналогично.

Гидразид 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (11). К раствору 3.05 г (0.01 моль) эфира **4** в 15 мл этанола прибавляют 0.011 моль (в пересчете на фактическое содержание) гидразингидрата. Через 2 ч реакционную смесь разбавляют холодной водой. Осадок гидразида **11** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.90 г (количеств.). Т. пл. 169–171 °С (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 16.22 (1H, с, OH), 11.09 (1H, с, CONH), 7.59 (1H, д. д, *J* = 8.9 и *J* = 2.8, H-10), 7.47 (1H, д. д, *J* = 8.9 и *J* = 2.6, H-8), 5.11 (1H, м, 5-CH), 4.81 (2H, уш. с, NNH₂), 3.08 (1H, т. д, *J* = 17.0 и *J* = 4.7, H_а-7), 2.84 (1H, д. д, *J* = 12.8 и *J* = 3.5, H_β-7), 2.07 (1H, д. т, *J* = 13.7 и *J* = 5.5, H_γ-6), 1.90 (1H, т. т, *J* = 13.4 и *J* = 4.9, H_α-6), 1.21 (3H, д, *J* = 6.5, CH₃). Найдено, %: С 57.60; Н 4.71; N 14.56. C₁₄H₁₄FN₃O₃. Вычислено, %: С 57.73; Н 4.84; N 14.43.

Пиридин-4-илметилиденгидразид 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (12а). К раствору 2.91 г (0.01 моль) гидразида **11** в 20 мл горячего этанола прибавляют 1.04 мл (0.011 моль) изоникотинового альдегида и кипятят 1 ч. Охлаждают, выделившиеся кристаллы пиридин-4-илметилиденгидразида **12а** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Выход 3.65 г (96%). Т. пл. 292–294 °С (из смеси ДМФА–этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 16.31 (1H, с, OH), 13.52 (1H, с, CONH), 8.66 (2H, д, *J* = 5.4, H-2',6'), 8.53 (1H, с, CH=N), 7.70–7.60 (3H, м, H-10 + H-3',5'), 7.52 (1H, д. д, *J* = 8.7 и *J* = 2.4, H-8), 5.16 (1H, м, 5-CH), 3.11 (1H, т. д, *J* = 17.1 и *J* = 5.4, H_а-7), 2.84 (1H, д. д, *J* = 12.9 и *J* = 3.8, H_β-7), 2.11 (1H, д. т, *J* = 13.9 и *J* = 5.4, H_γ-6), 1.94 (1H, т. т, *J* = 13.6 и *J* = 5.0, H_α-6), 1.27 (3H, д, *J* = 6.8, CH₃). Найдено, %:

C 63.23; H 4.61; N 14.80. C₂₀H₁₇FN₄O₃. Вычислено, %: C 63.15; H 4.50; N 14.73.

По аналогичной методике получают соединения **12b,c**.

Пиридин-3-илметилиденгидразид 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты (12b). Выход 95%. Т. пл. 210–212 °С (из смеси ДМФА–этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 16.47 (1H, с, OH), 13.46 (1H, с, CONH), 8.89 (1H, д, J = 1.9, H-2'), 8.62 (1H, д, д, J = 4.9 и J = 1.6, H-6'), 8.57 (1H, с, CH=N), 8.14 (1H, д, т, J = 8.0 и J = 2.1, H-4'), 7.64 (1H, д, д, J = 8.7 и J = 2.8, H-10), 7.56–7.43 (2H, м, H-8 + H-5'), 5.16 (1H, м, 5-CH), 3.14 (1H, т, д, J = 17.3 и J = 5.4, H_a-7), 2.93 (1H, д, д, J = 17.5 и J = 4.2, H_b-7), 2.11 (1H, д, т, J = 13.5 и J = 5.3, H₃-6), 1.95 (1H, т, т, J = 13.7 и J = 4.9, H_a-6), 1.27 (3H, д, J = 6.5, CH₃). Найдено, %: C 63.26; H 4.58; N 14.85. C₂₀H₁₇FN₄O₃. Вычислено, %: C 63.15; H 4.50; N 14.73.

Пиридин-2-илметилиденгидразид 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты (12c). Выход 90%. Т. пл. 266–268 °С (из смеси ДМФ–этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 16.40 (1H, с, OH), 13.44 (1H, с, CONH), 8.64 (1H, д, J = 4.6, H-6'), 8.42 (1H, с, CH=N), 7.98 (1H, д, J = 7.8, H-3'), 7.88 (1H, т, д, J = 7.4 и J = 1.5, H-4'), 7.63 (1H, д, д, J = 8.8 и J = 2.9, H-10), 7.51 (1H, д, д, J = 8.8 и J = 2.6, H-8), 7.43 (1H, т, д, J = 5.9 и J = 1.4, H-5'), 5.17 (1H, м, 5-CH), 3.14 (1H, т, д, J = 17.4 и J = 5.4, H_a-7), 2.92 (1H, д, д, J = 17.2 и J = 4.0, H_b-7), 2.10 (1H, д, т, J = 13.8 и J = 5.4, H₃-6), 1.94 (1H, т, т, J = 13.5 и J = 4.7, H_a-6), 1.26 (3H, д, J = 6.5, CH₃). Найдено, %: C 63.11; H 4.67; N 14.64. C₂₀H₁₇FN₄O₃. Вычислено, %: C 63.15; H 4.50; N 14.73.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Н. Л. Березнякова, *ХГС*, 1191 (2006).
2. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, Thieme Medical Publishers, Stuttgart, 2001.
3. Г. А. Мокрушина, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 9, 5 (1995).
4. J. S. Chapman, A. Bertasso, L. M. Cummings, N. H. Georgopapadaku, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 564 (1995).
5. M. P. Wentland, R. B. Perni, P. H. Dorff, R. P. Brundage, M. J. Castaldi, J. A. Carlson, T. R. Bailey, S. C. Aldous, P. M. Carabateas, E. R. Bacon, R. K. Kullnig, D. C. Young, M. G. Woods, S. D. Kingsley, K. A. Ryan, D. Rosi, M. L. Drozd, F. J. Dutko, *Drug. Des. Discov.*, **15**, 25 (1997).
6. S. C. Beasley, N. Cooper, L. Gowers, J. P. Gregory, A. F. Haughan, P. G. Hellewell, D. Macari, J. Miotla, J. G. Montana, T. Morgan, R. Naylor, K. A. Runcie, B. Tuladhar, J. B. Warneck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 2629 (1998).
7. L. L. Klein, D. T. Chu, L. L. Shen, J. J. Plattner, EP 0424802 (1991). <http://ep.espacenet.com>.
8. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, О. В. Шишкин, *ХГС*, 718 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 631 (2006)].
9. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Struct. Correl.*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, 741.
10. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzon, O. Pekarski, A. Runström, H. Sandin, I. Thuvesson, A. Björk, *J. Med. Chem.*, **47**, 2075 (2004).
11. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *Журн. орг. фарм. хим.*, **1**, вып. 3–4, 45 (2003).

12. A. Kutyrev, T. Karpe, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 969 (1997).
13. A. Kutyrev, T. Karpe, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 237 (1999).
14. И. В. Украинец, Е. А. Таран, О. В. Шишкин, О. В. Горохова, С. Г. Таран, Н. А. Джарадат, А. В. Туров, *XTC*, 516 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 443 (2000)].
15. 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.
16. Н. В. Лиханова, Дис. канд. фармац. наук, Харьков, 2000.
17. М. Амер, Дис. канд. фармац. наук, Харьков, 2002.
18. А. Дакках, Дис. канд. фармац. наук, Харьков, 2002.
19. G. M. Sheldrick, *SHELX97. PC Version. A System of Computer Programs for the Crystal Structure Solution and Refinement*. Rev. 2 (1998).

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

Поступило 27.06.2005

^aИнститут сцинтилляционных материалов
НАН Украины, Харьков 61001
e-mail: shishkin@xray.isc.kharkov.com

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