

В.Н. Чарушин
Э.В. Носова
Г.Н. Липунова
О.Н. Чупахин

ФТОРХИНОЛОНЫ СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ



**В.Н. Чарушин
Э.В. Носова
Г.Н. Липунова
О.Н. Чупахин**

ФТОРХИНОЛОНЫ СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ



МОСКВА
ФИЗМАТЛИТ®
2013

УДК 547.8
ББК 24.236
Ф 82



*Издание осуществлено при поддержке
Российского фонда фундаментальных
исследований по проекту 13-08-07000,
не подлежит продаже*

*Монография подготовлена при финансо-
вой поддержке Совета по грантам при
Президенте РФ; грант НШ-5505.2012.3*

Чарушин В.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чупахин О.Н.
Фторхинолоны: синтез и применение. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2013. —
320 с. — ISBN 978-5-9221-1478-3.

Книга посвящена фторсодержащим 4-оксо-3-хинолинкарбоновым кислотам, так называемым фторхинолонам, которые представляют современный класс антибактериальных препаратов. Проанализированы синтетические подходы к би- и полициклическим фторхинолонам. Обсуждается взаимосвязь структуры и антибактериальной активности, рассмотрены другие виды биологической активности фторхинолонов. Описаны металлокомплексы фторхинолонкарбоновых кислот. Большое внимание уделено отдельным представителям, нашедшим применение в медицинской практике.

Книга ориентирована на специалистов, работающих в области органической, гетероциклической, фармацевтической химии, преподавателей вузов, аспирантов и студентов.

ISBN 978-5-9221-1478-3

© ФИЗМАТЛИТ, 2013

© В. Н. Чарушин, Э. В. Носова,
Г. Н. Липунова, О. Н. Чупахин, 2013

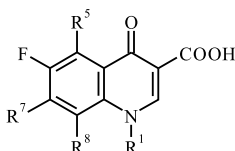
ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Синтез, строение и антибактериальная активность бициклических фторхинолонов	16
1.1. Методы построения фторхинолонового остова.	16
1.2. Взаимосвязь структуры и антибактериальной активности.	24
Список литературы	119
Глава 2. Синтез, строение и антибактериальная активность полициклических фторхинолонов	148
2.1. [a]-Аннелированные фторхинолоны.	148
2.2. [b]-Аннелированные фторхинолоны.	162
2.3. [c]-Аннелированные фторхинолоны.	167
2.4. [d,e]-Аннелированные фторхинолоны.	168
2.5. [f]-Аннелированные фторхинолоны.	168
2.6. [g]-Аннелированные фторхинолоны.	170
2.7. [h]-Аннелированные фторхинолоны.	172
2.8. [i,j]-Аннелированные фторхинолоны.	180
2.9. Тетрациклические [a,i,j]-аннелированные фторхинолоны.	212
Список литературы	214
Глава 3. Другие виды биологической активности	227
3.1. Фторхинолоны, проявляющие противоопухолевую активность.	227
3.2. Фторхинолоны, проявляющие туберкулостатическую активность. . .	240

3.3. Фторхинолоны, проявляющие противовирусную активность	246
3.4. Фторхинолоны, проявляющие другие виды активности	253
Список литературы	260
 Глава 4. Металлокомплексы фторхинолонкарбоновых кислот	267
4.1. Синтез, структура и биологическая активность металлохелатов фторхинолонов	268
4.2. Исследование взаимодействия металлокомплексов с ДНК.	310
Список литературы	313
Дополнительная литература.	316

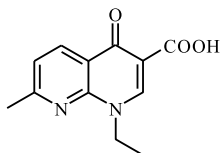
Введение

Прошло почти три десятилетия с тех пор, как на мировом фармацевтическом рынке появились первые антибактериальные препараты фторхинолонового ряда, такие как норфлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин и офлоксацин.



Производные 4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, так называемые хинолоны, были известны с начала 60-х годов, однако хинолоны первого поколения (налидиксовая кислота, оксолиниевая кислота, пипемидиевая кислота и др.) не содержали фтора и были активны в отношении лишь ограниченного ряда бактериальных инфекций.

Первым препаратом этой группы, до сих пор сохранившим значение, является налидиксовая кислота (1-этил-1,4-дигидро-7-метил-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота), внедренная в медицинскую практику в 1963 г. [1–3].



Модификация ядра фторхинолоновой структуры, связанная с введением в молекулу атома фтора, обеспечила значительное улучшение антимикробных свойств и открыла новые перспективы в клиническом лечении инфекций. По уровню активности и спектру антибактериального действия фторхинолоны превосходят многие другие химиотерапевтические средства. Благодаря влиянию на процессы размножения бактерий путем ингибирования бактериальной ДНК-гиразы — фермента, отвечающего за разрыв и восстановление двойной спирали ДНК, фторхинолоны обладают высокой антибактериальной активностью. Крайне важно, что механизм действия фторхинолонов отличается от механизмов

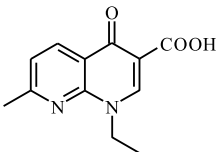
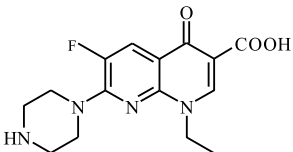
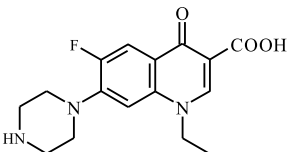
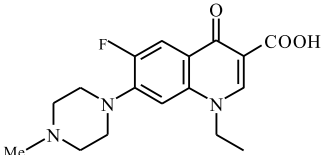
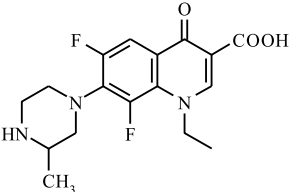
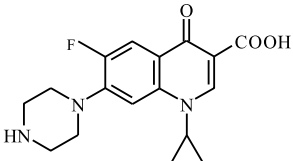
действия других групп антибактериальных препаратов (цефалоспоринов, аминогликозидов и др.), что позволяет эффективно использовать их для лечения инфекционных заболеваний, вызванных резистентными к этим препаратам штаммами.

Не удивительно, что последние два десятилетия ознаменовались созданием целой серии антибактериальных химиопрепаратов фторхинолонового ряда (в табл. 1 приведены структуры клинически наиболее важных фторхинолонов), что позволило говорить о начале новой эры в химиотерапии бактериальных инфекций.

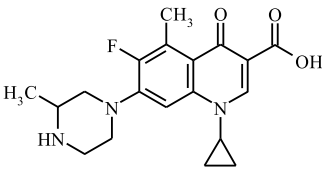
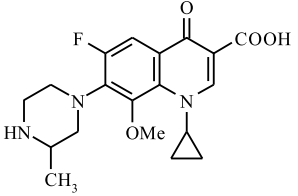
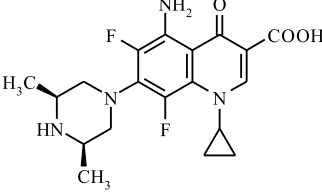
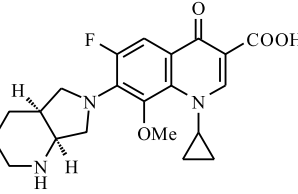
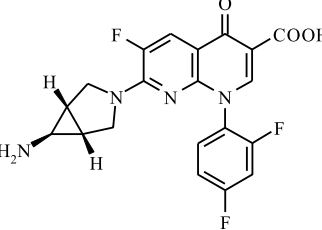
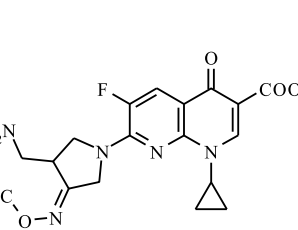
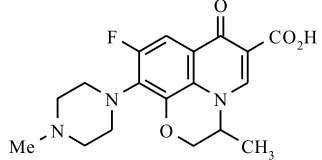
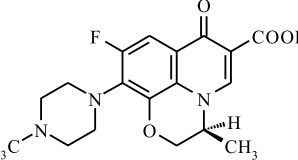
Действительно, современный арсенал терапевтических средств борьбы с бактериальными инфекциями уже трудно представить без впечатляющего семейства фторхинолоновых препаратов. Наиболее известными представителями фторхинолонов являются левофлоксацин, прулифлоксацин, моксифлоксацин, пазуфлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин [4–25].

Таблица 1

Клинически важные фторхинолоны

 <p>Налидиксовая кислота</p>	 <p>Эноксацин</p>
 <p>Норфлоксацин</p>	 <p>Пефлоксацин</p>
 <p>Ломефлоксацин</p>	 <p>Ципрофлоксацин</p>

Продолжение табл. 1

 <p>Грепафлоксацин</p>	 <p>Гатифлоксацин</p>
 <p>Спарфлоксацин</p>	 <p>Моксифлоксацин</p>
 <p>Тровафлоксацин</p>	 <p>Гемифлоксацин</p>
 <p>Офлоксацин</p>	 <p>Левифлоксацин</p>

На протяжении многих лет они изучаются научными коллективами академических институтов, университетов и фармацевтических фирм, о чем свидетельствуют многочисленные обзоры и монографии [9, 14, 16, 26–53].

Неоднократно предпринимались попытки применить к классификации фторхинолонов подход, основанный на выделении нескольких поколений, некоторые из предложенных схем классификации приведены в табл. 2 [54]. Однако ни одна из этих схем не стала общепризнанной,

тем не менее, несмотря на условность разделения, можно выделить группы соединений, относящихся к одному и тому же поколению во всех трех схемах.

Таблица 2

Авторы и предложенные ими варианты классификации хинолонов

P. Ball [55]	V.T. Andriole [56]	F. Van Bambeke [57]
I поколение	I поколение	I поколение
Налидиксовая кислота	Налидиксовая кислота	Налидиксовая кислота
IIa поколение	Циноксацин	IIa поколение
Эноксацин	II поколение	Норфлоксацин
Ципрофлоксацин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин
Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Ломефлоксацин
Левифлоксацин	Ломефлоксацин	Офлоксацин
IIb поколение	Офлоксацин	Левифлоксацин
Спарфлоксацин	Левифлоксацин	IIb поколение
Грепафлоксацин	III поколение	Спарфлоксацин
Тосуфлоксацин	Спарфлоксацин	Грепафлоксацин
IIIa поколение	Гатифлоксацин	IIIa поколение
Моксифлоксацин	Грепафлоксацин	Гатифлоксацин
Гатифлоксацин	IV поколение	Тровафлоксацин
Спарфлоксацин	Тровафлоксацин	Моксифлоксацин
Клинафлоксацин	Моксифлоксацин	IIIb поколение
Тровафлоксацин	Гемифлоксацин	Гемифлоксацин
IIIb поколение		IV поколение
Гемифлоксацин		Гареноксацин

Фторхинолоны первого поколения, к которому все авторы отнесли налидиксовую кислоту, проявляли активность к грамотрицательным *Enterobacteriaceae*. Налидиксовую кислоту применяли только для лечения мочевыводящих путей, но по мере совершенствования химической структуры хинолонов области клинического применения их существенно расширились и этот процесс продолжается.

В ряду фторхинолонов второго поколения различают группу препаратов, активных в отношении грамотрицательных микроорганизмов, *E. coli* и *P. aeruginosa*, а также группу препаратов с широким спектром активности (норфлоксацин, пефлоксацин, эноксацин,

флероксацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, руфлоксацин, надифлоксацин). Норфлоксацин, офлоксацин и ципрофлоксацин имеют огромное значение для лечения урологических заболеваний, инфекций желудочно-кишечного тракта, а также заболеваний, передающихся половым путем. Фторхинолоны третьего поколения (левофлоксацин, пазуфлоксацин, спарфлоксацин, клинафлоксацин, ситафлоксацин, тровафлоксацин, тосуфлоксацин, темафлоксацин, грепафлоксацин, бафлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) проявляют более высокую активность по отношению к грамположительным коккам (особенно клинафлоксацин, ситафлоксацин, тровафлоксацин в отношении *S. pneumoniae*). Кроме того, третье поколение фторхинолонов подавляет грамотрицательные *H. influenzae* и *L. pneumophila*, активны в отношении анаэробных и атипичных возбудителей [58]. Моксифлоксацин и гатифлоксацин активны в отношении ципрофлоксацин-резистентных и левофлоксацин-резистентных штаммов пневмококков, а также метициллин-резистентных и макролид-резистентных стафилококков. Левофлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин нашли широкое применение для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, таких как пневмония, синусит, фарингит, инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными штаммами стафилококков, пневмококков, стрептококков, андентерококков. В последние годы фторхинолоны все шире применяются для лечения туберкулеза [8, 50, 59–63].

Первые фторхинолоны ингибировали топоизомеразу II (ДНК-гиразу), что приводило к блокированию синтеза РНК на матрице ДНК и к гибели клеток, причем специфическое действие фторхинолонов на бактерии заключается в том, что они **ингибируют ДНК-гиразу бактерий, но не связываются с ДНК-топоизомеразами клеток хозяина** [64]. На рис. 1 представлена схема ингибирования ДНК-гиразы фторхинолоном. Интересно отметить, что резистентность бактерий к хинолонам часто связана с повреждением субъединицы А ДНК-гиразы. Все описанные до настоящего времени ДНК-гиразы различных бактерий являются тетрамерами, состоящими из двух субъединиц А и двух субъединиц В.

В работе [65] методами SAR и QSAR проанализировано биологическое действие фторхинолонов и предложена модель взаимодействия ДНК-гиразы с хинолон-3-карбоксамином (рис. 2). Рассмотрено большое количество факторов и отмечено, что ключевыми являются π -стэкинг-овое взаимодействие гетероциклических ядер и взаимодействие атома азота амидной группы с рецептором [66].

Механизм действия фторхинолонов на ферменты различных бактерий продолжает оставаться объектом исследований [67, 68]. Дополнительный стимул к детальному изучению механизма в последние годы связан еще и с тем, что сигнальная молекула, индуцирующая образование гена *lasB*, имеет структуру замещенного 4-хинолона [69].

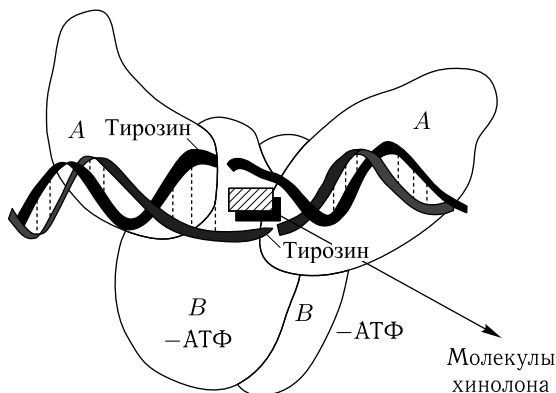


Рис. 1. Ингибирование ДНК-гиразы фторхинолонами

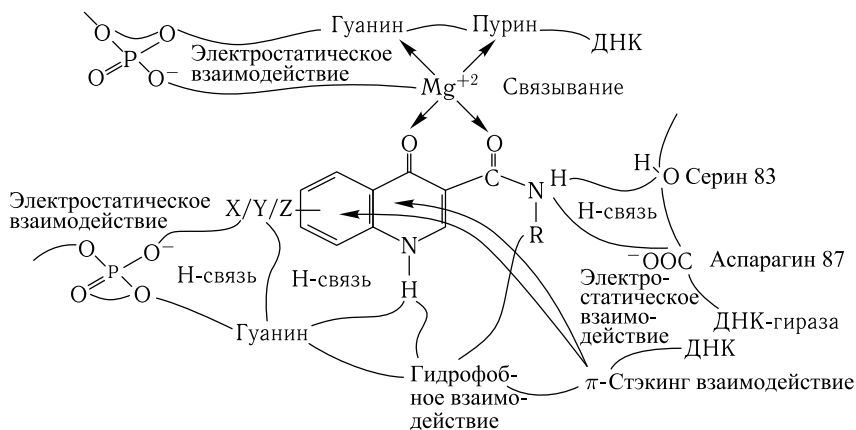


Рис. 2. Предполагаемая модель взаимодействия ДНК-гиразы и N-замещенного хинолин-4(1H)-он-3-карбоксамид

В настоящее время в зависимости от блокируемого фермента бактерий различают три типа фторхинолонов:

- фторхинолоны первого типа (норфлоксацин, эноксацин, флероксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, trovafloxacin, грепафлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин) предпочтительно ингибируют топоизомеразу IV;
- фторхинолоны второго типа (надифлоксацин и спарфлоксацин) предпочтительно ингибируют ДНК-гиразу;
- фторхинолоны третьего типа (гатифлоксацин, пазуфлоксацин, моксифлоксацин, клинафлоксацин) оказывают двойное действие: они ингибируют и топоизомеразу IV, и ДНК-гиразу [70–72].

Важным свойством фторхинолонов является избирательность их действия: подавляя в бактерицидных концентрациях активность бактериальной ДНК-гиразы, они не влияют на связанные с ДНК процессы клеточек млекопитающих [73]. Хинолоны не убивают бактерии ингибированием критических клеточных процессов. Скорее они нарушают действие двух существенных ферментов, ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, и побуждают их убивать клетки, вызывая разрыв двухспиральной ДНК [1].

Ведущие фармацевтические фирмы уже создали и ввели в медицинскую практику большую группу препаратов этого класса:

- 1980–1985 гг. — норфлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин, эноксацин, амифлоксацин, дифлоксацин, ибафлоксацин, ирлоксацин;

- 1985–1990 гг. — ломефлоксацин, спарфлоксацин, флероксацин, тосуфлоксацин, темафлоксацин, левофлоксацин;

- 1991–1998 гг. — гепафлоксацин, гатифлоксацин, клинафлоксацин, моксифлоксацин, тровафлоксацин, энрофлоксацин, балофлоксацин, прулифлоксацин, пазифлоксацин, ипрофлоксацин, данофлоксацин [74].

Важное свойство фторхинолонов — их оптимальная фармакокинетика, обеспечивающая высокую степень биодоступности при применении внутрь и одновременно высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, что позволяет добиться высокой клинической эффективности в случаях тяжелых форм заболевания при назначении препаратов только перорально [74].

Фторхинолоны, применяемые в медицинской практике, хорошо переносятся взрослыми больными даже при длительных курсах лечения, эти препараты не оказывают гепато-, нефро- и ототоксического действия. Однако в числе нежелательных реакций следует отметить некоторые побочные эффекты: фототоксичность (под влиянием УФ-лучей возможна фотодеструкция молекулы фторхинолона, индукция свободных радикалов и повреждение кожных структур); возможные судорожные реакции, связанные с ингибированием рецепторов ГАМК; подавление метаболизма ксантинов и метилксантинов. Темафлоксацин вызывает у ряда больных почечную недостаточность, гемодинамические расстройства, тромбообразование. Кроме того, имеется потенциальная возможность артротоксических эффектов и нарушений нормального развития хрящевой ткани. Фторхинолоны настолько эффективны при тяжелых инфекциях, что норфлоксацин, имеющий наибольший по времени опыт клинического применения в клиниках Японии, уже разрешен в этой стране для применения в педиатрии [74].

Большинство фторхинолонов, вошедших в медицинскую практику, имеют в своей основе бициклическую систему 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Аннелирование карбо- и гетероциклов к хинолоновому остову приводит в ряде случаев не только к повышению антибактериальной активности [75], но и к появлению других

видов активности, в том числе противовирусной [76–78] и противоопухолевой [76, 79, 80]. В ряду полициклических фторхинолонов наиболее известными представителями являются офлоксацин и левофлоксацин [37, 81, 82].

Список литературы

1. *Anderson V. E., Osheroff N.* // *Cur. Pharm. Des.* 2001. V. 7. P. 339–353.
2. *Sissi C., Palumbo M.* // *Curr. Med. Chem. — Anti-Cancer Agents.* 2003. V. 3. P. 439–452.
3. *Li Q., Mitscher L. A., Shen L. L.* // *Inc. Med. Res. Rev.* 2000. V. 20. P. 231–246.
4. *Xie F., Feng Y., Hu X. et al.* // *Zhongguo Xinyao Zazhi.* 2005. V. 14, № 9. P. 1198–1201.
5. *Chen Z. Y. Y.* // *Yanke Yanjiu.* 2005. V. 23(6). P. 656–659.
6. *Shen Q., Liang D., Miao J.* // *Huaxi Yixue.* 2005. V. 20, № 4. P. 804–805.
7. *Ravikumar K., Sridhar B.* // *Acta Crystallogr. C.* 2006. V. 62, № 8. P. 478–482.
8. *Shandil R. K., Jayaram R., Kaur P. et al.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007. V. 51, № 2. P. 576–582.
9. *Keam S.J., Perry C.M.* // *Drugs.* 2004. V. 64, № 19. P. 2221–2234.
10. *Miravittles M.* // *Exp. Opin. Pharm.* 2005. V. 6, № 2. P. 283–293.
11. *Sethi S.* // *Clin. Infect. Dis.* 2005. V. 41, № 2. P. 177–185.
12. *Kresken M., Lode H. C.* // *Chemother. J.* 2005. V. 14, № 1. P. 22–26.
13. *Patou G., Tillotson G., Blondeau J.* // *Therapy.* 2005. V. 2, № 3. P. 357–373.
14. *Keam S. J., Croom K. F., Keating G. M.* // *Drugs.* 2005. V. 65, № 5. P. 695–724.
15. *Keating G. M., Scott L. J.* // *Drugs.* 2004. V. 64, № 20. P. 2347–2377.
16. *File T. M., Tillotson G. S.* // *Exp. Rev. Anti-Inf. Therapy.* 2004. V. 2, № 6. P. 831–843.
17. *Ball P., Stahlmann R., Kubin R. et al.* // *Clin. Therapy.* 2004. V. 26, № 7. P. 940–950.
18. *Montanari M. P., Ferrante L., Tili E. et al.* // *J. Chemother.* 2005. V. 17, № 2. P. 138–142.
19. *Bhavnani S. M., Andes D. R.* // *Pharmacotherapy.* 2005. V. 25, № 5. P. 717–740.
20. *Madan A. K.* // *Clin. Therapy.* 2004. V. 26, № 10. P. 1564–1577.
21. *Carratala J., Martin-Herrero J. E., Mykietiuik A., Garcia-Rey C.* // *Clin. Microbiol. Inf.* 2006. V. 12, № 3. P. 2–11.
22. *Prats G., Rossi V., Salvatori E., Mirelis B.* // *Exp. Rev. Anti-Inf. Therapy.* 2006. V. 4, № 1. P. 27–41.
23. *Cazzola M., Salvatori E., Dionisio P., Allegra L.* // *Pulm. Pharm. Therapy.* 2006. V. 19, № 1. P. 30–37.
24. *Matera M.G.* // *Pulm. Pharm. Therapy.* 2006. V. 19, № 1. P. 20–29.
25. *De Souza M. V. N., de Almeida M. V., de Silva A. D., Couri M. R. C.* // *Rev. Brasileira de Farmacia.* 2005. V. 85, № 1. P. 13–18.

26. The Quinolones / Ed. T. V. Andriole. — New York: Academic Press, 1988. — 262 p.
27. Quinolone antimicrobial agents / Eds J. S. Wolfson, D. C. Hooper. — Washington: American Society for Microbiology, 1989. — 290 p.
28. Bouzard D. Recent Progress in the chemical synthesis of antibiotics. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 249–283.
29. The new Generation of Quinolones / Eds. C. Siporin, C. L. Heifetz, J. M. Damaglia. — New-York: Marcel Dekker Inc., 1990. — 422 p.
30. Мокрушина Г. А., Алексеев С. Г., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н. // Журн. Всесоюз. хим. общ-ва им. Д.И. Менделеева. 1991. Т. 36. С. 447–455.
31. Chu D. T. W., Fernandes P. B. Advances in Drug Research. V. 21 / Ed. B. Testa. — New-York: Academic Press, 1991. — P. 39–144.
32. Shen L. L. Quinolone Antibacterial Agents. — Washington: American Society for Microbiology, 1993. — 89 p.
33. Quinolone Antibacterial Agents / Eds. D. C. Hooper., E. Rubinstein. — Washington: ASM Press, 2003. — 485 p.
34. Падейская Е. Н., Яковлев В. П. Фторхинолоны. — М.: Биоинформ, 1995. — 220 с.
35. Мокрушина Г. А., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н. // Хим.-фарм. журн. 1993. Т. 27, № 5. С. 5–19.
36. The Quinolones. 2nd ed. / Ed. T. V. Andriole. — New-York: Academic Press, 1998. — 441 p.
37. Мокрушина Г. А., Носова Э. В., Липунова Г. Н., Чарушин В.Н. // Журн. орган. химии. 1999. Т. 35, № 10. С. 1447–1463.
38. Shams W. E., Evans M. E. // Drugs. 2005. V. 65, № 7. P. 949–991.
39. De Souza M. V. N. // Mini-Rev. Med. Chem. 2005. V. 5, № 11. P. 1009–1017.
40. Bryskier A., Lowther J. Fluroquinolones and tuberculosis / Ed. A. Bryskier. — Washington: American Society for Microbiology, 2005. — P. 1124–1145.
41. Melhus A. // Exp. Opin. Drugs Safety. 2005. V. 4, № 2. P. 299–309.
42. Zhanel G. G., Fontaine S., Adam H. et al. // Treatm. Resp. Med. 2006. V. 5, № 6. P. 437–465.
43. Velissariou I. M. // Exp. Rev. Anti-Inf. Therapy. 2006. V. 4, № 5. P. 853–860.
44. Anquetin G., Greiner J., Mahmoudi N. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2006. V. 41, № 12. P. 1478–1493.
45. Lalloo U. G., Naidoo R., Ambaram A. // Cur. Opin. Pulm. Med. 2006. V. 12, № 3. P. 9–185.
46. Wagenlehner F. M. E., Naber K. G. // Clin. Microb. Inf. 2006. V. 12, № 3. P. 67–80.
47. De Souza M. V. N., Vasconcelos T. R. A., De Almeida M. V., Cardoso S. H. // Cur. Med. Chem. 2006. V. 13, № 4. P. 455–463.
48. Arguedas A., Sierra H., Soley C. // Cur. Drug Therapy. 2006. V. 1, № 1. P. 117–125.
49. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. et al. // Pulm. Pharm. Therapy. 2006. V. 19, № 1. P. 11–19.

50. *Conde M. B., Villarino M. E.* // *Cur. Resp. Med. Rev.* 2007. V. 3, № 2. P. 101–106.
51. *Murphy S. T., Case H. L., Ellsworth E. et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. V. 17, № 8. P. 2150–2155.
52. *Rinaldo C. H., Hirsch H. H.* // *Exp. Rev. Anti-Inf. Therapy.* 2007. V. 5, № 1. P. 105–115.
53. *Ботева А. А., Красных О. П.* // *Химия гетероцикл. соедин.* 2009. Т. 7. С. 963–997.
54. *Сидоренко С.В.* // *Антибиотики и химиотер.* 2006. Т. 51, № 1. С. 28–37.
55. *Ball P.* // *Antimicrob. Chemother.* 2000. V. 46. P. 17–24.
56. *Andriole V. T.* // *Clin. Infect. Dis.* 2005. V. 41. P. 113–119.
57. *Van Bambeke F., Michot J. M., Van Eldere J., Tulkens P. M.* // *Clin. Microbiol. Infect.* 2005. V. 11. P. 256–280.
58. *Ball P.* *The Quinolones* / Ed. T. V. Andriole. — San Francisco: Academic Press, 1998. — P. 1–28.
59. *Jacobs M. R.* // *Cur. Pharm. Design.* 2004. V. 10, № 26. P. 3213–3220.
60. *Duncan K., Barry C. E.* // *Cur. Opin. Microbiol.* 2004. V. 7, № 5. P. 460–465.
61. *Nalid P., Pai M., Hopewell P. C.* // *Proceed. Am. Thor. Soc.* 2006. V. 3, № 1. P. 103–110.
62. *Biava M., Porretta G. C., Deidda D., Pompei R.* // *Inf. Disord. Drug Targets.* 2006. V. 6, № 2. P. 159–172.
63. *Smith K. C., Seaworth B. J.* // *Exp. Rev. Anti-Infect. Therapy.* 2005. V. 3, № 6. P. 995–1010.
64. *Фадеева Н. И., Шульгина М. В., Глушков Г. Г.* // *Хим.-фарм. журн.* 1993. Т. 27, № 5. С. 4–9.
65. *Llorente B., Lecterc F., Cedergren R.* // *Bioorg. Med. Chem.* 1996. V. 4. P. 61–71.
66. *Srivastava S. K., Chauhan P. M. S., Bhaduri A. P. et al.* // *J. Med. Chem.* 2000. V. 43, № 11. P. 2275–2279.
67. *Yang Y. L., Lauderdale T. L., Lo H. J.* // *Cur. Drug Targets. Inf. Disord.* 2004. V. 4, № 4. P. 295–302.
68. *Tunitskaya V. L., Khomutov A. P., Kochetkov S. N. et al.* // *Acta Naturae.* 2011. V. 3, № 4. P. 98–104.
69. *Huse H., Whiteley M.* // *Chem. Rev.* 2011. V. 111. P. 152–159.
70. *Takei M.* // *Antimicrob. Agents Chemoter.* 2000. V. 45. P. 3544–3549.
71. Международная заявка № 68229 / *M. V. Patel, S. V. Gupte, Y. Chugh et al.* // *Chem. Abstr.* 2000. V. 133. 350154.
72. Международная заявка № 85728 / *N. J. De Souza, M. V. Patci, S. K. Agarwal et al.* // *Chem. Abstr.* 2001. V. 135. 371572.
73. *Petersen U., Bartel S., Bremm K. D. et al.* // *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1996. V. 105, № 10–11. P. 683–699.
74. *Падейская Е. Н.* // *Антибиотики и химиотер.* 1998. Т. 43, № 11. С. 38–43.
75. *Taguchi M., Kondo H., Inoue Y. et al.* // *J. Med. Chem.* 1992. V. 35, № 1. P. 94–99.
76. Европейский патент № 563734 / *S. Schneider, M. Ruppert, M. Schriewer et al.* // *Chem. Abstr.* 1994. V. 120. 134497.

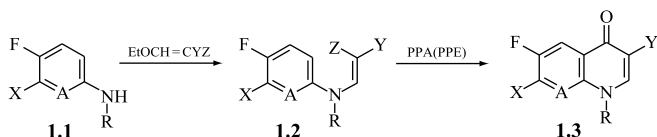
-
77. Европейский патент № 563732 / S. Schneider, S. Bartel, M. Ruppelt et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 164227.
 78. Патент Японии № 69339 / Т. К. Kokai // Chem. Abstr. 1986. V. 104. 31232.
 79. Патент Японии № 223289 / K. Chiba, K. Yamamoto, K. Miyamomoto et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 59403.
 80. *Chu D. T. W., Hallas R., Clement J. J. et al.* // Drugs Expl. Clin. Res. 1992. V. 18, № 7. P. 275.
 81. *Hayakawa I., Hiramitsu T., Tanaka Y.* // Chem. Pharm. Bull. 1984. V. 32, № 12. P. 4907–4909.
 82. *Hayakawa I., Atarashi S., Yokohama S.* // Antimicrob. Agents Chemoter. 1986. V. 29, № 1. P. 163–167.

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ФТОРХИНОЛОНОВ

1.1. Методы построения фторхинолонового остова

Для синтеза хиолин-4-он-3-карбоновых кислот разработаны два принципиальных подхода [1, 2]. Первый основан на использовании фторированных анилинов (**1.1**, A = CH, CF) или 2-аминопиридинов (**1.1**, A = N) в качестве исходных соединений и состоит в конденсации их с этоксиметиленмалонатом, цианоацетатом или ацетоацетатом с образованием енаминов **1.2**. Внутримолекулярная циклизация соединений **1.2** под действием полифосфорной кислоты (PPA) (реакция Гоулда–Джекобса) приводит к образованию соответствующих фторхинолонов (**1.3**, A = CH, CF) или нафтиридонов (**1.3**, A = N) (схема 1.1) [3–9]. Алкилирование фторхинолонов (**1.3**, R = H) обычно проводят алкилбромидом в присутствии K₂CO₃ в этилацетате, содержащем триэтиламин [10].

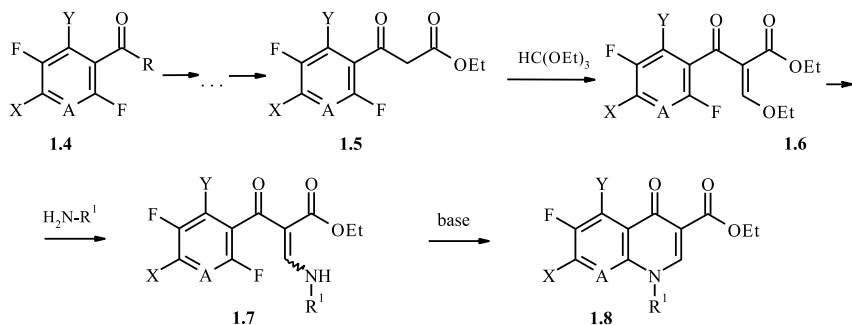
Схема 1.1



A = CH, CX, N; Y, Z = CO₂R, CN, COMe; R = Alk, циклопропил

Второй подход предполагает использование фторсодержащих бензоильных производных (**1.4**, A = CF, CH) или их никотиноильных аналогов (**1.4**, A = N) в качестве строительных блоков, ключевыми интермедиатами в данном случае являются бензоил- или пиридиноилакрилаты **1.6** (схема 1.2) [11–20]. Циклизацию енаминов **1.7** осуществляют нагреванием в ДМФА в присутствии карбоната калия, в этилацетате в присутствии гидроксида натрия [21, 22] или других основных условиях [2, 23, 24].

Схема 1.2



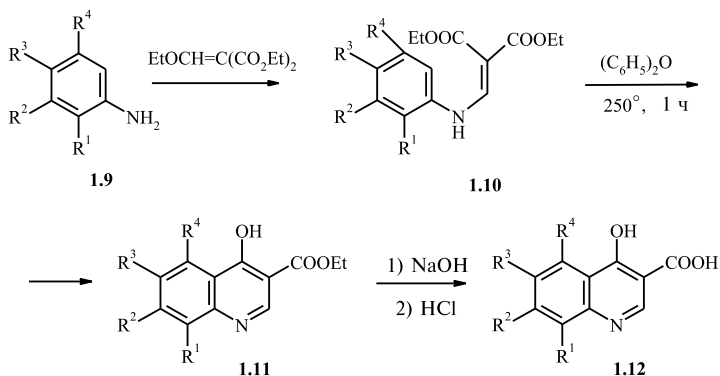
A = CF, CH, N; X = F, Cl, Br; Y = F, H

В настоящее время продолжают исследования, направленные на усовершенствование методов построения бициклических фторхинолонов, повышение выхода фторхинолонов и качества продукта, уменьшение количества стадий, удешевление синтеза [25–37]. Ряд исследований посвящен разработке новых методов построения фторхинолонового остова и нацелен на получение оригинальных соединений с антибактериальной активностью.

Предложено проведение конденсации 3-хлор-4-фторанилина с этоксиметиленмалоновым эфиром в условиях микроволнового излучения [38].

Реакция Гоулда–Джекобса малонатов **1.10** в дифениловом эфире подробно рассмотрена в работе [39] (схема 1.3).

Схема 1.3



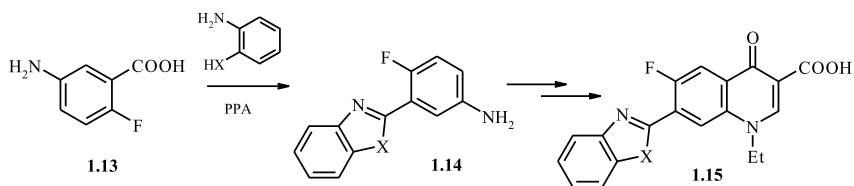
1.9–1.12: R¹ = F, R² = R³ = R⁴ = H (a); R² = F, R¹ = R³ = R⁴ = H (б); R³ = F, R¹ = R² = R⁴ = H (в); R² = R³ = F, R¹ = R⁴ = H (г); R¹ = R⁴ = F, R² = R³ = H (д)

Ранее для циклизации 3,4-дигалогенанилинометиленмалоновой кислоты (**1.2**, A = CH, X = Cl, F, R = H, Y = Z = COOEt) в соответствующий этиловый эфир 6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты **1.3** часто использовали даутерм или дифениловый эфир [40], однако дифениловый эфир опасен для окружающей среды вследствие своей токсичности. В работе [41] стадию циклизации предлагается проводить в среде хлорсульфоновой кислоты или олеума при температуре 70–90 °С в течение 0,5–3 ч. В результате с выходом 99 % получают смесь 1-этил-1,4-дигидро-4-оксо-5-хлор-6-фтор-3-хинолинкарбоновой кислоты и 1-этил-1,4-дигидро-4-оксо-6-фтор-7-фтор-3-хинолинкарбоновой кислоты (соотношение 60/40). 5-Хлор-изомер не обладает антибактериальной активностью и загрязняет целевой продукт, процесс разделения изомеров оказывается сложным. Работы [36, 37, 42] посвящены циклизации 3-фтор(хлор)-4-фторанилинометиленмалоната в среде высших алканов (C₁₂–C₁₈) или дешевых высококипящих фракций продуктов нефтеперегонки. Однако высококипящие фракции продуктов нефтеперегонки содержат в своем составе ароматические, непредельные и разветвленные углеводороды, которые в условиях циклизации подвержены осмолению. Авторами [27] было предложено проводить циклизацию диэтилового эфира 3-хлор-4-фторанилинометиленмалоновой кислоты в летнем дизельном топливе в качестве растворителя при температуре 230–245 °С в течение 1 ч. Такое топливо является товарным многотоннажным продуктом переработки нефти, не содержит примесей, вызывающих осмоление при температурном режиме реакции, дешевле индивидуальных углеводородов C₁₂–C₁₈. Его применение позволяет упростить технологический процесс, повысить экономическую эффективность, увеличить чистоту продукта циклизации, являющегося промежуточным продуктом в синтезе высокоэффективных антибактериальных ветеринарных препаратов широкого спектра действия. О циклизации интермедиата **1.10** в нитробензоле, содержащем Р₂О₅, сообщается в работе [43].

Для получения *ципрофлоксацина* было предложено использовать 3-хлор-4-фторанилин и 1-этоксид-1-(триметилсилилокси)циклопропан в качестве ключевых синтонов [44]. Удобный способ получения 1-этилфторхинолонов, основанный на взаимодействии N-этиланилина с диэтилэтоксиметиленмалонатом, предложен в работе [45]. Авторами [46, 47] для построения фторхинолонов был использован N-формил-N-этил-3-хлор-4-фторанилин.

3-Бензоксазол-2-ил-4-фторфениламин (**1.14**, X = O) и 3-бензотиазол-2-ил-4-фторфениламин (**1.14**, X = S), полученные циклоконденсацией 5-амино-2-фторбензойной кислоты **1.13** с 2-аминофенолом или 2-аминотиофенолом в полифосфорной кислоте, применены для синтеза 7-бензоксазолил- и 7-бензтиазолил-замещенных фторхинолонов **1.15** с использованием реакции Гоулда–Джекобса (схема 1.4) [48].

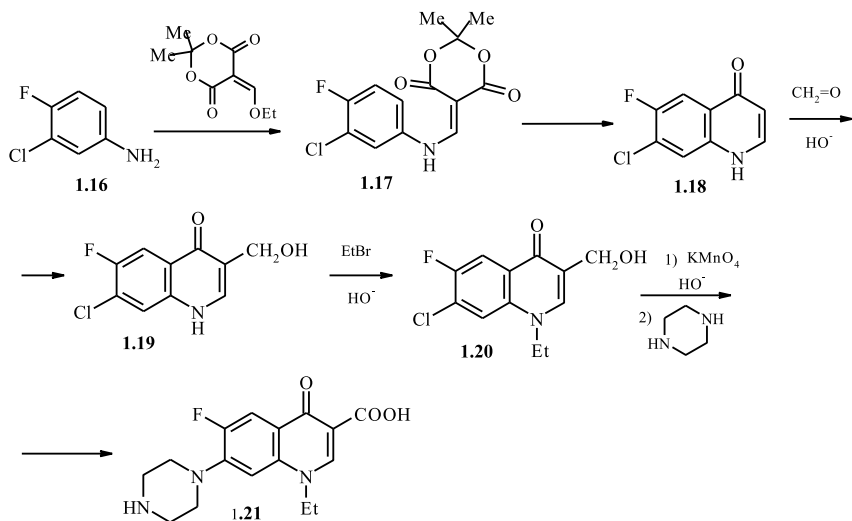
Схема 1.4



1,4-Дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновые кислоты, не имеющие атома фтора в положении 6 и содержащие в положении 7 4-метилпиперидинильный остаток, также были получены по реакции Гоулда–Джекобса [49].

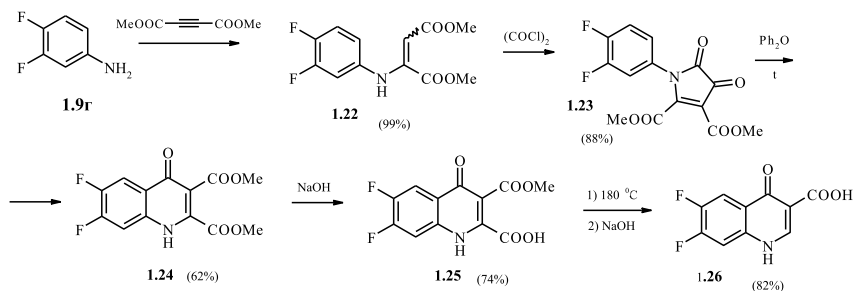
Новый подход к синтезу *норфлоксацина* предложен в патенте [50] (схема 1.5). На первой стадии осуществляют реакцию 3-хлор-4-фторанилина **1.16** с 2,2-диметил-5-этоксиметилен-1,3-диоксан-4,6-дионом, после циклизации интермедиата **1.17** проводят гидроксиметилирование **1.18**, N-алкилирование, окисление группы CH_2OH и замещение атома Cl(7) на остаток пиперазина.

Схема 1.5



N-Фенилдиоксопирролин **1.23** был синтезирован конденсацией енамина **1.22**, полученного присоединением 3,4-дифторанилина **1.9g** к диметилацетилендикарбоксилату, с оксалилхлоридом. 6,7-Дифтор-хинолонкарбоновая кислота **1.26** получена в результате пиролиза **1.23** с последующим гидролизом и декарбоксилированием (схема 1.6) [51].

Схема 1.6



Много исследований посвящено модификации методов построения фторхинолонов из фторсодержащих бензойных кислот. Так, в синтезе 1-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксо-6-фтор-7-хлор-1,8-нафтиридин-4-карбоновой кислоты предпринята удачная попытка осуществить четыре стадии без выделения промежуточных продуктов [52]. Раствор этилового эфира (2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-ил)уксусной кислоты в толуоле обрабатывают $(\text{MeO})_2\text{CHNMe}_2$ и уксусной кислотой в течение 50 мин, затем добавляют циклопропиламин и перемешивают реакционную массу при $25\text{--}35^\circ\text{C}$ еще 50 мин. Смесь промывают раствором лимонной кислоты, водой, обрабатывают тетрабутиламмонийбромидом и 25 %-м раствором NaOH , перемешивают 2 ч, кипятят с 35 %-м раствором HCl в течение 8 ч; после фильтрации и промывки водой и изопропанолом получают с высоким выходом 1-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксо-6-фтор-7-хлор-1,8-нафтиридин-4-карбоновую кислоту. В работе [53] предложен способ получения гатифлоксацина без выделения промежуточных продуктов.

Интермедиат в синтезе нафтиридинкарбоновых кислот — этиловый эфир (2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-ил)уксусной кислоты — был получен с высоким выходом нагреванием 2,6-дихлор-5-фтор-3-пиридинкарбонитрила с цинковой пылью и MeSO_3H в ТГФ с последующей обработкой $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$ [54]. Однореакторный способ синтеза эфира 2,6-дихлор-5-фторникотиновой кислоты описан в патенте [55].

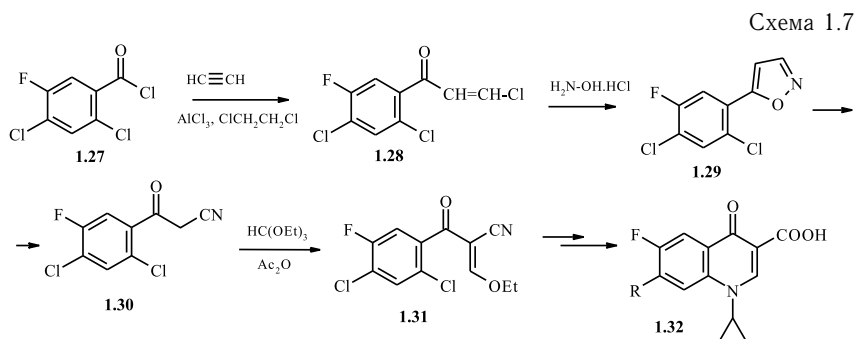
В качестве бензоилгалогенидов **1.4** для построения фторхинолонов могут быть использованы 3,5-дихлор-2,4-дифторбензоилфторид или 5-хлор-2,3,4-трифторбензоилфторид, синтезированные при нагревании тетрахлорбензоилхлорида с KF в сульфолане, либо 3-хлор-2,4,5-трифторбензоилхлорид, полученный хлорированием 2,4,5-трифторбензойной кислоты хлорсульфоновой кислотой и последующей обработкой 3-хлор-2,4,5-трифторбензойной кислоты тионилхлоридом [56]. Для циклизации интермедиата **1.7** в этой работе использованы фторид натрия, гидроксиды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, органические амиды и амидины, триэтиламин, 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (DABCO) или 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU).

Предложено осуществлять циклизацию интермедиатов (**1.7**, $R^1 =$ = циклопропил, 2,4-дифторфенил, 1-ацетокси-2(*S*)-ил; X, Y = H, Cl, F; A = CH, CF, CNO₂, N) в производные хинолона **1.8** в ацетонитриле в присутствии K₃PO₄ при 75–80 °С в течение 1,5 ч [57].

Синтез цiproфлоксацина на основе 3-циклопропиламино-2-хлор-5-фтор-4-(4-этоксикарбонил-1-пиперазинил)бензоилэтилакрилата осуществлен авторами [58].

Ключевой стадией в синтезе *дифлоксацина* и *темафлоксацина* является взаимодействие 2,4-дихлор-5-фторацетофенона с диэтилкоксалом [59].

1-Циклопропил-6-фторхинолонкарбоновые кислоты **1.32** могут быть синтезированы через промежуточное образование 2,4-дихлор-5-фторбензоилацетонитрила **1.30** (схема 1.7) [60].



Синтез фторхинолонов может осуществляться также на основе фторсодержащих ацетофенонов [61, 62]. Например, оксалилированием 2,4-дихлор-5-фторацетофенона с последующим этоксиметилированием, аминированием, циклизацией, гидролизом, декарбонилированием и замещением хлора на пиперазин получен цiproфлоксацин [63].

В работе [64] для циклизации интермедиата **1.36** в хинолон **1.37** использован силилирующий агент. В результате реакции типа Кневенагеля 2,4-дифтор-3-меток시아цетофенона **1.33** с уксусным ангидридом образуется смесь эфиров (**1.34**, R = F) и (**1.34**, R = OEt), которая была превращена в смесь (**1.35**, R = F) и (**1.35**, R = OEt). После взаимодействия с циклопропиламино гетероциклизация смеси (**1.36**, R = F) и (**1.36**, R = OEt) осуществлена с применением $Me_3Si-N=C(Me)-OSiMe_3$ (схема 1.8).

Авторами [65] предложено получение целевого енаминона **1.40** действием этилового эфира N,N-диметиламиноакриловой кислоты

на хлорангидрид 2,4-дифтор-3-метоксибензойной кислоты **1.38** и последующей реакцией 3-диметиламино-2-(2,4-дифтор-3-метоксибензоил)акрилата **1.39** с (1*R*,2*S*)-2-фторциклопропиламином (схема 1.9).

В синтезе 8-нитрозамещенных аналогов цiproфлоксацина также была использована реакция этилового эфира 3-диметиламиноакриловой кислоты с 2,4-дихлор-5-фтор-3-нитробензоилхлоридом [66]. Синтез других фторхинолонов на основе 2,4,5-трифторбензоилхлорида и этилового эфира 3-диметиламиноакриловой кислоты был реализован в каскадном микрореакторе [67].

При нагревании енаминов, синтезированных из 1,3-дикарбонильных соединений и первичных аминов, с 2,4,5-трифторбензоилхлоридом **1.42** в толуоле в присутствии триэтиламина и дополнительного нагревания после добавления в реакционную массу DBU образуются хинолоны **1.43**, выход которых после выделения с помощью колоночной хроматографии составил 10–41 % (схема 1.10) [68].

Схема 1.8

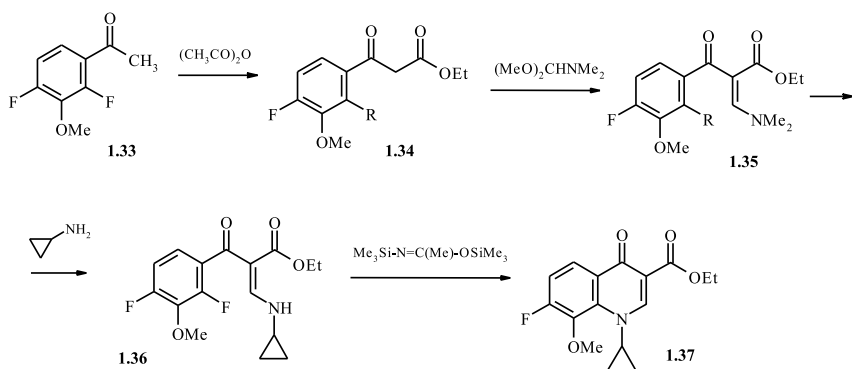


Схема 1.9

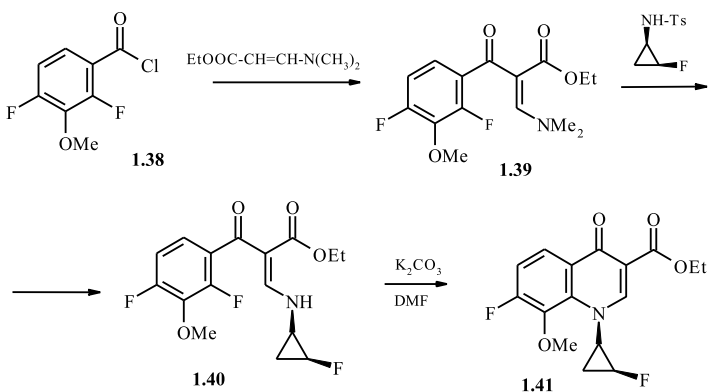
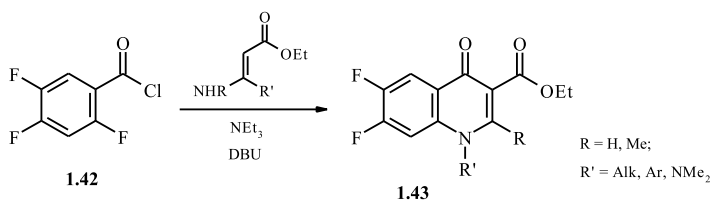
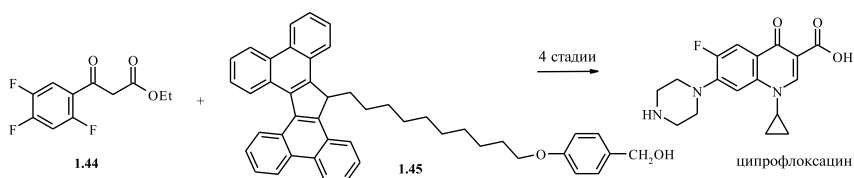


Схема 1.10



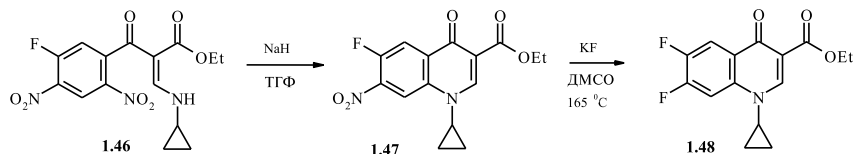
Используя средство тетрабензо[*f,c,g,i*]флуорена к активированному углю, реализован твердофазный синтез ципрофлоксацина на основе 2,4,5-трифторбензоилуксусного эфира **1.44** и **1.45** (схема 1.11) [69].

Схема 1.11



Построение фторхинолонового остова можно осуществить внутри-молекулярной циклизацией динитрозамещенного енамина **1.46**, протекающей с замещением нитрогруппы; последующим введением атома фтора в положение 7 также путем замещения нитрогруппы при нагревании **1.47** с фторидом калия (схема 1.12) [70].

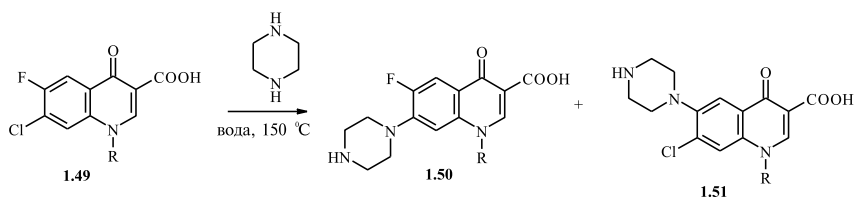
Схема 1.12



Синтез фторхинолонов через промежуточное образование аллилов эфиров с последующим деаллилированием в присутствии Pd описан в работе [71].

Одной из задач при разработке методов синтеза фторхинолонов является создание экологически чистых технологий и исключение вредных растворителей, таких как диметилформамид и другие. С этой целью была изучена реакция хлорпроизводного **1.49** с пиперазином в воде. Было отмечено образование побочного продукта — 6-пиперазинилпроизводного **1.51**, количество которого составляет 8–10 % (схема 1.13) [72].

Схема 1.13



1.2. Взаимосвязь структуры и антибактериальной активности

Исследователи постоянно работают над модификацией бициклических фторхинолонов с целью создания более активных препаратов. Много исследований посвящено изменению и расширению спектра биологической активности, созданию препаратов, устойчивых к резистентным штаммам.

Вопросы взаимосвязи структуры и антибактериальной активности фторхинолонов, синтезированных в 80-х и начале 90-х гг. XX века, ранее рассмотрены в обзоре [73]. В данном разделе описаны превращения фторхинолонов, протекающие с сохранением 4-хинолонового фрагмента, проанализировано влияние вводимых в различные положения заместителей на антибактериальную активность.

1.2.1. Модификация положения N(1). Атом азота в положении 1 фторхинолонов играет важную роль в проявлении антибактериальной активности. Замена азота на углерод и кислород в аналогах оксолиниевой кислоты полностью дезактивирует молекулу хинолона [74, 75]. Активность 1-тиоаналогов ломефлоксацина сравнима с налидиксовой кислотой [76].

Модификация N-незамещенных фторхинолонов заключается во введении алкильных заместителей реакцией с соответствующим алкилгалогенидом в присутствии поташа, гидрида натрия или гидроксида натрия. Первые представители коммерческих фторхинолонов содержали у N(1) этильную группировку — *норфлоксацин*, *пемфлоксацин*, *эноксацин*, фторэтильную — *флероксацин* или метиламиногруппу — *амифлоксацин*. Изучение активности серии аналогов эноксацина с C₁–C₅ алифатическими заместителями у N(1) подтвердило выводы о преимуществе этильной группировки, но не выявило каких-либо закономерностей (C₂H₅ > н-C₃H₇ > изо-C₃H₇ > н-C₄H₉ > C₅H₁₁ > > CH₃) [77].

1-Этилфторхинолоны получают либо этилированием 1*H*-фторхинолона [78–81], либо реакцией этиламина с 5-(метоксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом (производным кислоты Мелдрума) и последующей циклизацией 5-([N-этил-N-(4-фторгалогенил)амино]-метил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола [82].

Строение 1-этил-6-фтор-4-оксо-7-(4-метилпиперазинил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты — *пепфлоксацина* изучено методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 1.1) [83].

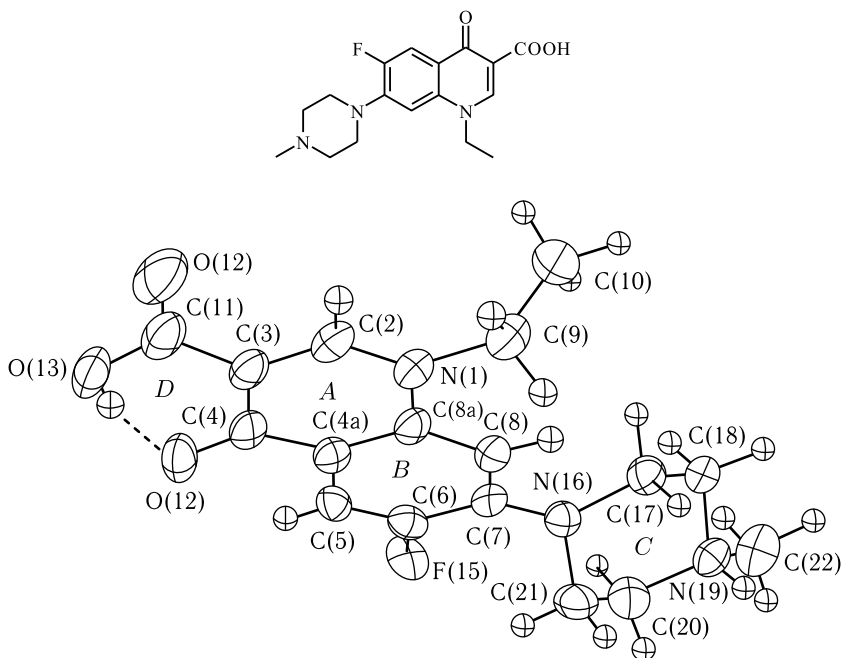


Рис. 1.1. Данные РСА пепфлоксацина

Модификация этильной группы — замена водорода другим фрагментом (ОН, F, CF₃) оказалась оправданной лишь в случае введения атома фтора (*флероксацин*) [84]. Для синтеза аналога пепфлоксацина, содержащего CH₂CH₂F в положении 1, проводится алкилирование 1*H*-фторхинолона 1-бром-2-фторэтаном в присутствии диизопропилэтиламина и тетрабутиламмонийиодида при 110 °С [85].

Конформационно ограниченные аналоги флероксацина синтезированы по схеме 1.14. Активность *Z*-изомеров **1.54** в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий в 2–32 раза превышает активность *E*-изомеров **1.55** [86].

Изучено распределение в организме [¹⁸F]флероксацина [87].

Заменой этильной группы на NHCH₃, являющуюся ее стерическим аналогом, получен высокоэффективный препарат *амифлоксацин*. При испытаниях *in vitro* он не обладал значительными преимуществами перед норфлоксацином и пепфлоксацином, но продемонстрировал лучшие фармакокинетические свойства, будучи активным в равной степени при приеме orally и парентерально [88].

Фторхинолоны, содержащие в положении 1 (4-тиазолилметил)- и (2-метилтиазолил)метил, представлены в работах [89, 90].

Синтез 1-винильных производных фторхинолонов описан в работах [91, 92].

Действием на 1*H*-фторхинолон **1.56** пропаргилбромид в диметилсульфоксиде в присутствии карбоната калия было получено пропаргильное производное **1.57**, которое подвергли трансформации в пропиадиенильное производное **1.58** обработкой NaHCO_3 (схема 1.15) [93, 94].

Разнообразие модификаций по положению 1 ограничивает тот факт, что для проявления хинолоном хорошей антибактериальной активности в данном положении должна быть относительно малая липофильная группа, например циклопропильная. Ряд важнейших фторхинолонов содержит циклопропильный заместитель в положении 1 (*ципрофлоксацин*, *энрофлоксацин*, *грепафлоксацин*, *клинафлоксацин*, *гатифлоксацин*, *моксифлоксацин*) [95–98].

Некоторые производные цiproфлоксацина изучены методом РСА. Так, на рис. 1.2 представлен комплекс сульфата магния с цiproфлоксацином, в котором сольватированный ион магния расположен между двумя протонированными по пиперазиновому циклу молекулами цiproфлоксацина [99].

Схема 1.14

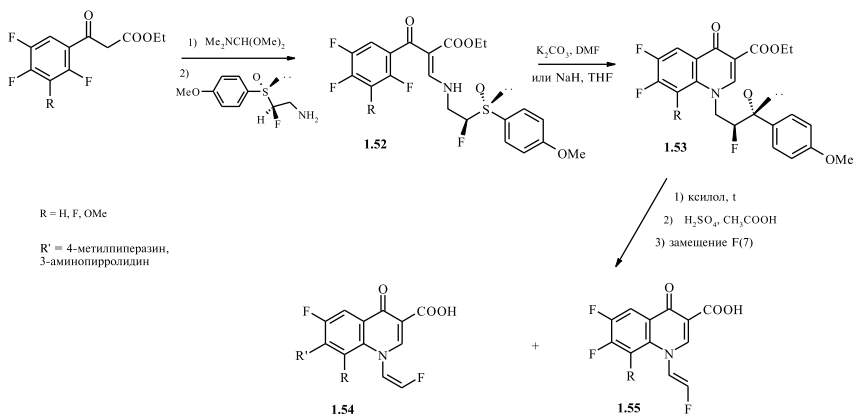
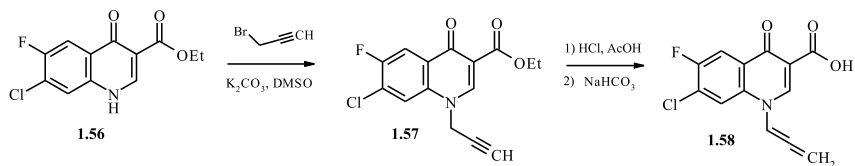


Схема 1.15



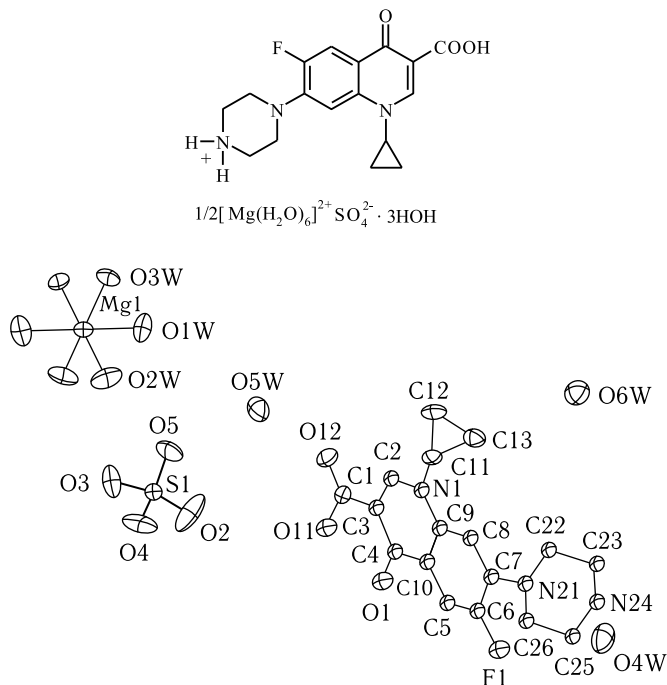


Рис. 1.2. Данные РСА комплекса ципрофлоксацина и сульфата магния

В узких рядах соединений, где варьируется заместитель в положении 1, циклопропилпроизводные, как правило, более активны [100–103]. Введение метильной или фенильной групп в циклопропил, а также замена на циклобутил или цикlopентенил снижает активность ципрофлоксацина (табл. 1.1) [104].

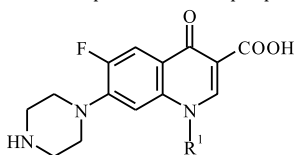
Несмотря на то что N-циклопентенил- и N-циклобутилфторхинолоны не проявили высокой антибактериальной активности [104], их бицикло[1.1.1.]пентилпроизводные (**1.59**, **1.60**) и содержащие кислотный аналог циклобутана (**1.61**, **1.62**) превосходят по активности *in vivo* ципрофлоксацин в отношении грамположительных микроорганизмов и анаэробов и резистентных к ципрофлоксацину штаммов *S. aureus* [105].

Наличие заместителей в циклопропиловом остатке приводит к образованию оптически активных изомеров, которые различаются по активности (например, 2-метилциклопропиловые производные в табл. 1.1) [104, 106]. В качестве примера можно привести и 1-(2-фторциклопропил)производные (табл. 1.2) [107].

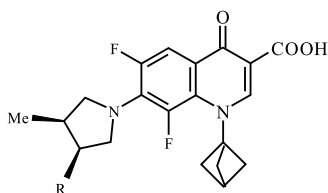
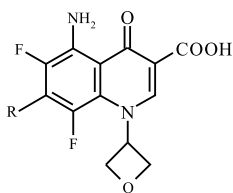
Как видно из данных табл. 1.2 *цис*-аналоги более активны в отношении грамположительных штаммов бактерий, чем соответствующие

Таблица 1.1

Активность N(1)-замещенных производных фторхинолонов (МИС, мкг/мл)



R ₁	<i>S. aureus</i> A9537	<i>E. coli</i> A15119	<i>Ps. aer.</i> A9843
циклопропил (<i>ципрофлоксацин</i>)	0,13	0,03	0,13
2-метилциклопропил (<i>транс</i>)	1	0,06	2
2-метилциклопропил (<i>цис</i>)	0,13	0,13	1
2,2-диметилциклопропил	1	1	32
1- метилциклопропил	0,25	0,06	0,5
1-фенилциклопропил	0,13	0,13	4
циклобутил	0,5	0,13	1

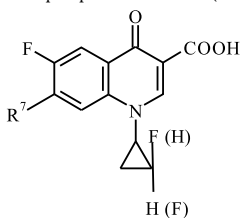
R = NH₂ (**1.59**); CH₂NH₂ (**1.60**)R=4-метилпиперазинил (**1.61**);3-метил-4-аминопирролидинил (**1.62**)

транс-изомеры, различия в отношении грамотрицательных штаммов меньше, *S*- и *R*-энантиомеры незначительно отличаются по активности [107]. Аналогичные результаты были получены ранее для 1-(2-метил)- и 1-(2-фенил)циклопропильных замещенных [106, 108].

Для введения в положение 1 фторхинолона фторсодержащего циклопропильного остатка с определенной стереоконфигурацией широко используется (1*R*,2*S*)-2-фторциклопропиламин [109]. Так, в работе [110] предложено получать целевой енаминон **1.65** действием этилового эфира N,N-диметиламиноакриловой кислоты на хлорангидрид 2,4-дифтор-3-метоксибензойной кислоты **1.63** и последующей реакцией 3-диметиламино-2-(2,4-дифтор-3-метоксибензоил)акрилата **1.64** с (1*R*,2*S*)-2-фторциклопропиламином (схема 1.16).

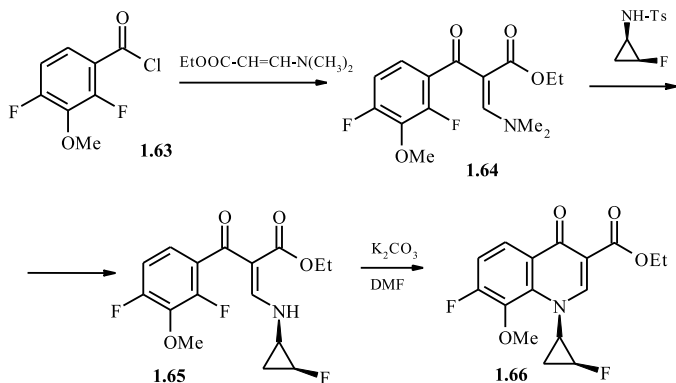
Таблица 1.2

Влияние стереоизомеров в циклопропильном заместителе
на активность фторхинолонов (MIC, мкг/мл)



Изомер	R ⁷	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Ps. aer</i>	<i>S. smith.</i>	<i>Klebs. phneum.</i>
<i>цис</i>	4-метил- пиперазин-1-ил	0,1	< 0,05	0,1	< 0,05	< 0,05
<i>транс</i>	4-метил- пиперазин-1-ил	1,56	< 0,05	0,78	1,56	0,2
<i>цис</i>	3-(<i>S</i>)-метил- пиперазин-1-ил	0,1	< 0,05	0,1	< 0,05	< 0,05
<i>транс</i>	3-(<i>S</i>)-метил- пиперазин-1-ил	1,56	< 0,05	0,30	0,78	0,1
<i>цис</i>	3-(<i>R</i>)-метил- пиперазин-1-ил	0,1	< 0,05	0,1	< 0,05	0,1
<i>транс</i>	3-(<i>R</i>)-метил- пиперазин-1-ил	1,56	< 0,05	0,78	0,78	0,2

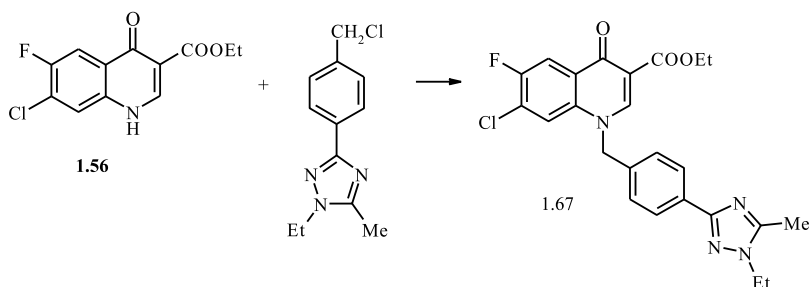
Схема 1.16



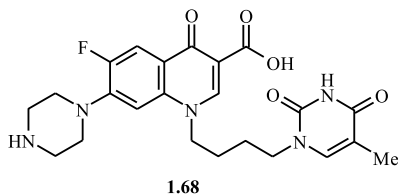
Другая модификация 1-циклопропилфторхинолонов — введение остатка 1-*R*-циклопропана ($R = \text{OMe}$, CN , Alk и др.) путем взаимодействия 1*H*-фторхинолона с 1-*R*-замещенным циклопропилтрифлатом [111].

Фторхинолоны, содержащие в положении 1 замещенный бензильный фрагмент, синтезированы алкилированием этиловых эфиров 6,7-дифтор- или 6,7,8-трифтор-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты действием замещенного бензилхлорида с последующим замещением атома F(7) на остаток пиперазина или *N*-метилпиперазина и гидролизом сложноэфирной группировки. Наибольшую антибактериальную активность в ряду таких соединений проявили 6-фтор-1-(4-фторфенилметил)-1,4-дигидро-7-(1-пиперазинил)-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота и 6,8-дифтор-1-(3-фторфенилметил)-1,4-дигидро-7-(1-пиперазинил)-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота [112]. 1-Триазолилбензильное производное **1.67** также синтезировано реакцией алкилирования 1*H*-хинолона **1.56** (схема 1.17) [113].

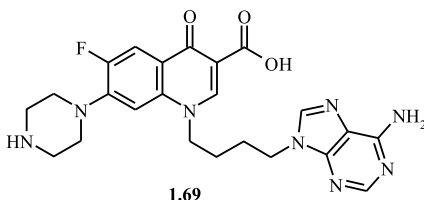
Схема 1.17



Замещенные по положению 1 гетерилбутильным фрагментом производные пefлоксацина **1.68** и **1.69**, описанные в работе [114], представляют собой гибрид фторхинолона с пиримидиновыми и пуриновыми нуклеиновыми основаниями.

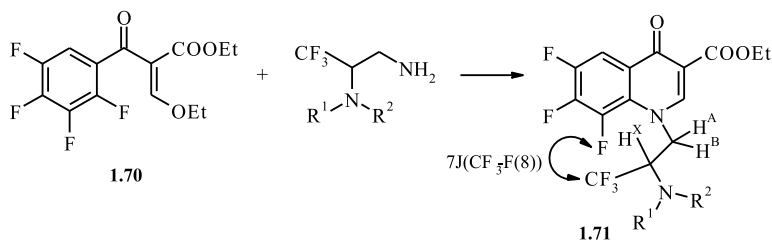


Показана возможность использования 1-*N*-замещенных 1-трифторметил-1,2-этилендиаминов для модификации положения 1. Фторхинолоны **1.71** получены нагреванием 3-этоксакрилата **1.70** с 1-*N*-замещенными 1-трифторметил-1,2-этилендиаминами в толуоле; в случае



хинолона **1.71a** реакцию проводили в присутствии N-метилморфолина в качестве реагента, связывающего HF (схема 1.18) [115].

Схема 1.18

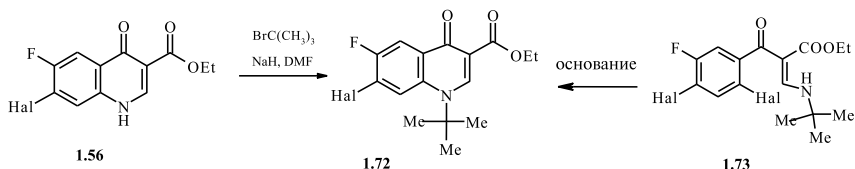


1.71: $R^1 = \text{PhCO}$, $R^2 = \text{H}$ (a); $R^1 = \text{PhCH}_2$, $R^2 = \text{H}$ (б);
 $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ (с), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$ (г)

Исследование спектров ЯМР ^{19}F соединений **1.71** позволило выявить дальние константы спин-спинового взаимодействия $^7J_{\text{F-F}}$ между трифторметильной группировкой и атомом фтора в положении 8, осуществляемого через пространство вследствие геометрической близости взаимодействующих ядер.

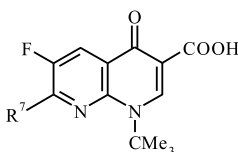
Описана модификация положения 1 путем введения *трет*-бутильного заместителя. Реакция этилового эфира 7-хлор-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1.56** с *трет*-бутилбромидом в ДМФА в присутствии гидрида натрия приводит к N-*т*-бутильному производному **1.72** [116]. Другой подход к синтезу **1.72** основан на внутримолекулярной циклизации интермедиатов **1.73** (схема 1.19) [117].

Схема 1.19



Ранее [77] показана ошибочность выводов о том, что оптимальным алифатическим заместителем является этильная группа. Так, N(1)-*трет*-бутильные производные **1.74** обладают высокой

активностью, особенно в отношении грамположительных микроорганизмов [104, 108].

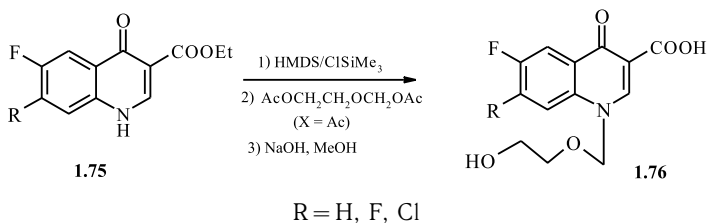


1.74: R⁷ = пиперазин-1-ил (а), 3-амино-пирролидин-1-ил (б)

Анализ взаимосвязи «строение–активность» в ряду фторхинолонов, содержащих в 1 положении моно-, ди- и трифтор-*t*-бутильный заместитель, показал, что активность *in vitro* уменьшается в следующей последовательности: 1-(1,1-диметил-2-фторэтил) > 1-[1-метил-1-(фторметил)-2-фторэтил] > 1-[(1,1-дифторметил)-2-фторэтил] [118]. В изученной серии соединений монофтор-*трет*-бутильные производные обладали лучшей активностью, чем нефторированные аналоги.

Синтезированы фторхинолоны **1.76**, содержащие (гидроксиэтоксигидроксиметильный) фрагмент, присутствующий в противовирусном агенте ацикловир. Данную задачу не удалось решить алкилированием 1*H*-хинолона действием (2-ацетоксиэтоксигидроксиметил)бромидом, поэтому был применен метод силилирования, известный в синтезе нуклеозидов (схема 1.20) [119]. Фторхинолоны **1.75** были подвергнуты силилированию действием гексаметилдисилазана (HMDS) в атмосфере азота, затем обработаны ацетоксиэтилацетоксигидроксиметилэфиром в 1,2-дихлорэтане в присутствии каталитических количеств SnCl₂. Удаление ацильной защиты в боковой цепи было реализовано в 1*M* растворе NaOH в метаноле.

Схема 1.20

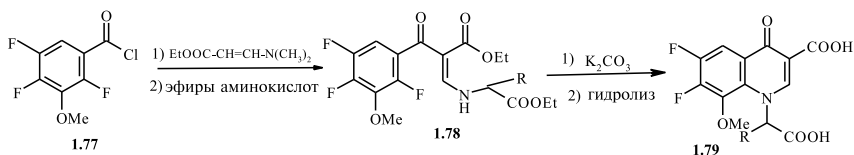


В другой работе [120] описан синтез (**1.76**, R = H) путем нагревания (**1.75**, R = H) с бис(триметилсилил)трифторацетамидом (BSTFA), содержащим 1 % триметилхлорсилана в ацетонитриле, с последующим добавлением эквимолярного количества 1,3-диоксолана, хлортриметилсилана и KI при комнатной температуре.

5'-Теоалкил-ациклонуклеозиды фторхинолонов получены реакцией мезилата на основе **1.76** с метантиолат- или тиофенолят-анионом [121].

Серия новых хинолонов **1.79**, которые представляют гетероциклические производные природных аминокислот, синтезирована одно-реакторным методом, удобным в плане промышленного производства (схема 1.21). Соединения **1.79**, охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии. Первичные исследования показали, что данные фторхинолоны проявляют определенную антибактериальную активность против *B. subtilis* и *S. aureus* [122].

Схема 1.21



Изучение N(1)-арилпроизводных фторхинолонов показало, что и в этой группе найдены высокоактивные соединения. Незамещенный фенил дезактивирует молекулу фторхинолона [77]. Не проявили антибактериальной активности и 4-*n*-нитрофенильные аналоги норфлоксацина и пefлоксацина [123]. В то же время фенильный заместитель с одним или двумя атомами фтора оказывает благоприятное воздействие, увеличивая активность фторхинолонов в отношении анаэробных бактерий [101, 124, 125].

Осуществлен синтез 7-(метилпиперазинил)-6-фтор-1-(4-фторфенил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты — *дифлоксацина* — на основе 2,4-дихлор-5-фтор- β -оксобензолпропановой кислоты и 4-дихлор-5-фторацетофенона путем оксалилирования, взаимодействия с этоксиметиленмалонатом, аминирования, циклизации, гидролиза, декарбоксилирования и замещения атома хлора на N-метилпиперазин [126]. Этот препарат — один из наиболее активных фторхинолонов *in vitro* в отношении *Ch. trachomatis* и других внутриклеточных паразитов [127, 128], он обладает и превосходными фармакокинетическими свойствами [129].

2,4-Дифторфенильный заместитель входит в состав таких известных фторхинолонов, как *темафлоксацин*, *тозуфлоксацин* и *тровафлоксацин* [130–132]. Наличие такого заместителя в положении 1 последних связывают с гепатотоксичностью и гемолитической анемией [132].

1-(2,4-Дифторфенил)нафтиридинкарбоновые кислоты, содержащие в положении 7 остатки 3-метилпиперазина, аминопирролидина и (1 α ,5 α ,6 α)-6-амино-3-азабицикло-[3.1.0]гекс-3-ила, описаны в работах [133–135]. 1-(2,4-Дифтор-5-нитрофенил)-замещенные фторхинолоны, обладающие широким спектром антибактериальной активности, были синтезированы в результате нитрования этилового эфира 7-хлор-6-фтор-4-оксо-1,8-нфтиридин-3-карбоновой кислоты в системе

$\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ при комнатной температуре с последующим гидролизом и замещением атома хлора в положении 7 [136].

Один из подходов к синтезу новых интермедиатов для фторхинолонов, содержащих в положении 1 фторарильный заместитель, описан в [137]. Обработка метилпропиолата и 2,4,5-трифтор-, 2-фтор-, 2-фтор-5-метокси- или 2,3,4,5-тетрафторбензальдегидов смесью $\text{ZnCl}_4/\text{Bu}_4\text{NI}$ позволила получить β -йодо- α -(гидроксикалkil)акрилаты, которые и были в дальнейшем использованы в синтезе 1-(фторарил)замещенных фторхинолонов путем проведения реакций окисления, аминирования и гидролиза.

Антибактериальная активность ряда фторхинолонов, содержащих в положении 1 аминофторфенильный заместитель, а в положении 7 различные гетероциклические фрагменты, изучена в [138]. Показано, что наиболее активны 7-аминоазетидинпроизводные **1.81**. Так, N-(5-амино-2,4-дифторфенил)-8-хлорзамещенный хинолон **1.81** ($\text{R} = \text{Cl}$) обладает очень высокой антибактериальной активностью к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, его активность в отношении *S. pneumoniae* в 30 раз выше, чем у тровафлоксацина, активность к метициллин-резистентному штамму *S. aureus* в 128 раз превышает активность тровафлоксацина.

Рентгеноструктурное изучение 7-(3-этиламиноазетидин-1-ил)-1-(5-амино-2,4-дифторфенил)-8-хлорпроизводного **1.82** продемонстрировало, что арильный заместитель при N(1) заметно выведен из плоскости хинолонового цикла из-за стерического отталкивания между ним и атомом хлора (рис. 1.3). Более того, молекулярное моделирование группы фторхинолонов **1.81** показало, что пространственные помехи имеют место при всех заместителях R. Был сделан вывод, что сильно деформированная ориентация в соединениях **1.81** должна быть ключевым фактором для антибактериальной активности.

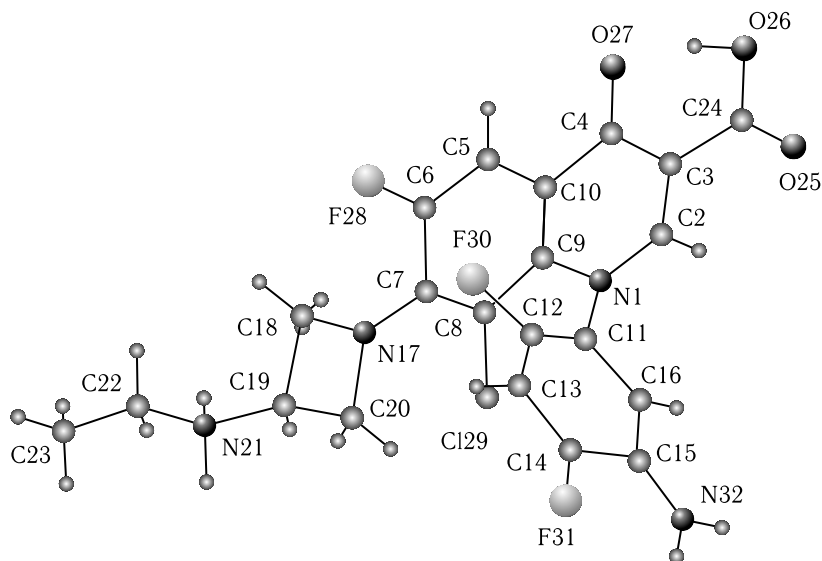
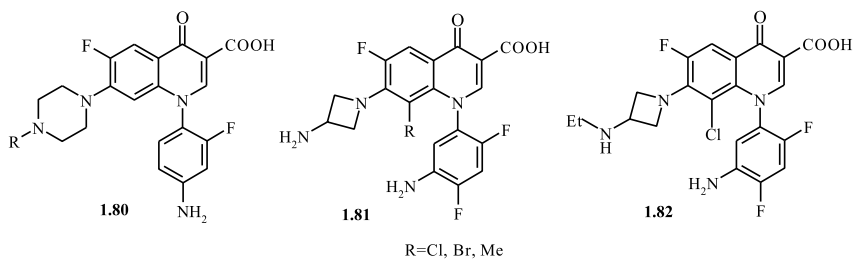
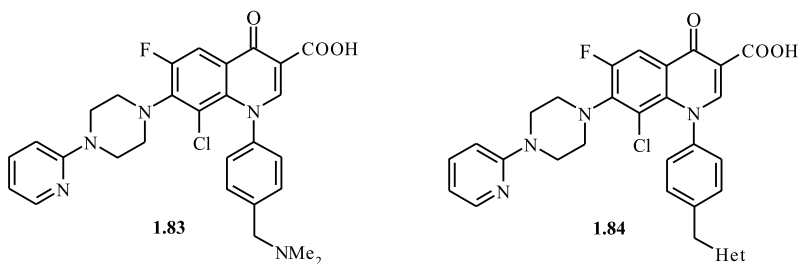
О синтезе аналогов **1.81**, содержащих в положении 7 остаток (3S)-3-аминопирролидина, а также N-(5-амино-2,4-дифтор)фенилзамещенных 1,8-нафтиридинкарбоновых кислот сообщается в патенте [139].

Описан синтез и других N-арилзамещенных фторхинолонов. Так, восстановлением 1-(4-нитрофенил)фторхинолонов действием FeSO_4 в водной щелочи получены 1-(4-аминофенил)фторхинолоны [140, 141].

На основе 1-(4-аминофенил)фторхинолонов реакцией диазотирования в 30–70 %-м растворе HF в пиридине и последующим разложением соли диазония при нагревании получено 4-фторфенильное производное [142].

7-Хлор-1-(2,4-динитрофенил)- и 7-пиперазинзамещенные 1-(4-нитрофенил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновые кислоты описаны в работах [143].

Фторхинолон **1.83**, синтезирован взаимодействием этилового эфира 3-этоксид-2-(2,4,5-трифтор-4-хлорбензоил)акриловой кислоты с соответствующим анилином и последующей внутримолекулярной

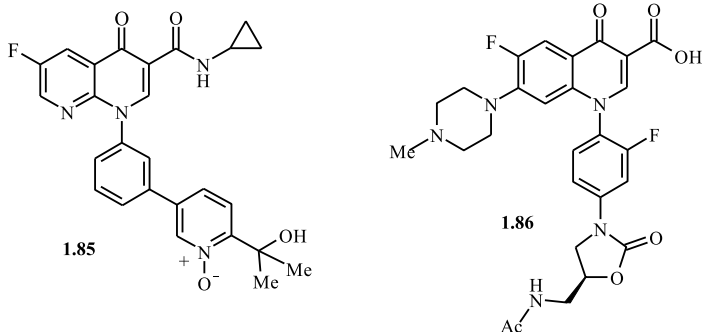
Рис. 1.3. Данные PCA соединения **1.82**

циклизацией, гидролизом и замещением атома F(7) на остаток пиридин-2-илпиперазина [144].

Синтез производных **1.84** основан на использовании 4-(пирролидин-1-ил)метиланилина, 4-(морфолинометил)анилина или 4-(1,2,4-триазолил-1-ил)метиланилина в реакции с этоксиакрилатом типа **1.6** [145–147].

Фторхинолон **1.85**, содержащий N-оксидный фрагмент в фенильном заместителе при N(1), был синтезирован благодаря использованию двух каталитических реакций: палладий-катализируемого карбонилирования и кросс-сочетания Сузуки [148].

Антибактериальный препарат *лайнзolid* (Zyvox®) **1.86**, содержащий в положении 1 2-фтор-(4-оксазолидон-1-ил)фенильный остаток, получен взаимодействием 2,4,5-трифторбензоилхлорида с этиловым эфиром 3-диметиламиноакриловой кислоты, замещением NMe₂-группы в полученном енаминоне на остаток 5-(S)-ацетамидометил-3-(3-фтор-4-аминофенил)оксазолидона в присутствии 4-метилморфолина, внутримолекулярной циклизацией в присутствии DBU, замещением атома фтора на остаток N-метилпиперазина и гидролизом [149].

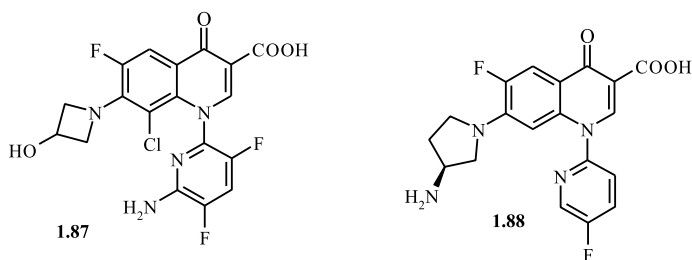


Ряд исследований посвящен введению гетерильного заместителя в положение 1 фторхинолона. Так, взаимодействие акрилата (**1.6**, A=CH, X=F, Y=H) с 5-фтор-2-аминопиридином или 3-фтор-4-аминопиридином в качестве амина и последующая циклизация соответствующего интермедиата **1.7** в диметилформамиде в присутствии карбоната калия позволили получить фторхинолоны, содержащие в положении 1 5-фтор-2-пиридинильный и 3-фтор-4-пиридинильный остатки. Для синтеза соответствующих нафтиридинов (**1.8**, X=Cl, Y=H) циклизацию проводили в ацетонитриле в присутствии карбоната калия и 18-краун-6-эфира. 1-(5-Фтор-2-пиридил)-6-фтор-7-(4-метил-1-пиперазинил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты монохлорид показал *in vitro* и *in vivo* активность в отношении *S. aureus* и других микроорганизмов, это соединение имеет отличный фармакокинетический профиль [150]. 1-(2-Пиридил)-7-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)хинолин-3-карбоновая кислота синтезирована исходя из 2,4-дихлор-5-фторацетофенона путем образования β-кетоефира, конденсации, хелатирования с борной

кислотой в уксусном ангидриде и последующего нуклеофильного замещения атома F(7) на пиперазин [151].

Соединение **1.87** (АВТ-492) перспективно для лечения тяжелых респираторных заболеваний и инфекций мочевыводящих путей. Этот фторхинолон обладает широким спектром антибактериального действия, включая хинолон-чувствительные и резистентные стафилококки и стрептококки, ванкомицин-чувствительные и резистентные энтерококки, анаэробные бактерии и другие инфекции [152].

Высокую антибактериальную активность проявляет аналог соединения **1.83**, содержащий в положении 7 остаток 3-аминоазетидина [153]. Производные фторхинолонов типа **1.88**, содержащие в положении 1 5-фтор-2-пиридинный остаток, а также 1-(6-фторпиридин-3-ил)фторхинолоны превосходят по антибактериальной активности ципрофлоксацин [154–156]. Фторхинолоны, содержащие в положении 1 3-пиридинный и 4-пиридинный остатки, рассмотрены в работе [157].



Синтезирован ряд фторхинолонкарбоновых кислот, содержащих в положении 1 1- или 2-нафтильный заместитель, а также 3-, 5- или 6-хинолильный заместитель [158, 159].

Введение в положение 1 нитро(амино)имидазола [123] и тиазола [160] не привело к активным соединениям, в то же время 1-(1,2,5-тиадиазолил-3)производные показали высокую активность и широкий спектр антибактериального действия [161]. Фторхинолоны, содержащие в положении 1 изоксазолильный и изотиазолильный остаток, описаны в патенте [162].

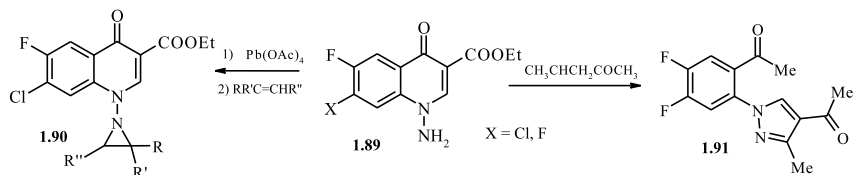
Синтезированы также фторхинолоны, содержащие в положении 1 N'-метил-4-нитро-2-пирролильный остаток [163, 164].

1-Аминофторхинолоны синтезируют аминированием незамещенного по положению 1 фторхинолона *o*-(2,4-динитрофенил)гидроксиламином. Основания Шиффа 1-амино-7-пиперазинил-6-фторхинолона и ароматических альдегидов изучены в работе [165].

Ряд N-(1-азиридирил)хинолин-3-карбоновых кислот **1.90** получен реакцией нитренов, генерированных путем окисления N-аминохинолонов **1.89** действием Pb(OAc)₄, с алкенами (схема 1.22) [166, 167].

Обнаружена возможность раскрытия пиридинового цикла 1-аминохинолонов. При взаимодействии этилового эфира 1-амино-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты **1.89** с ацетил-ацетоном без доступа воздуха образуется 1-(2-ацетил-4,5-дифторфенил-4-ацетил-3-метилпиразол **1.91** (схема 1.22) [168].

Схема 1.22



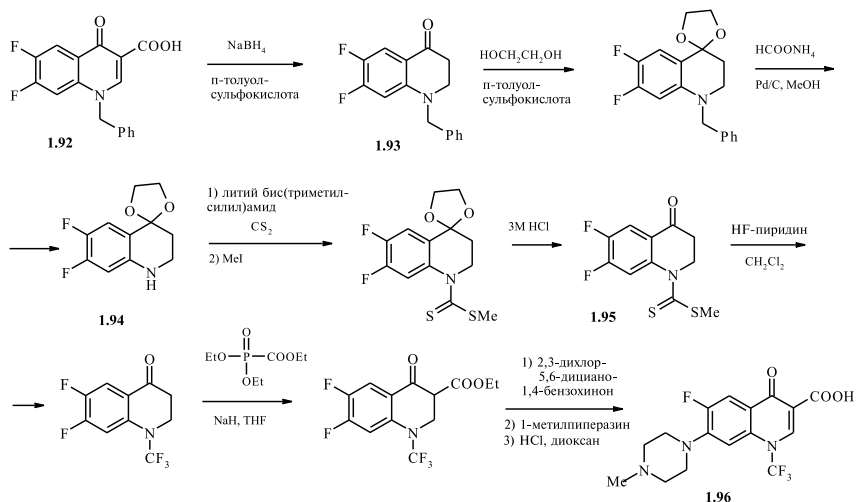
$\text{R} = \text{H}, \text{Ph}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{OAc}, \text{Me}; \text{R}' = \text{H}, \text{Ph}; \text{R}'' = \text{H}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{R}'\text{R}'' = (\text{CH}_2)_4$

Для введения в положение 1 фторхинолона метиламиногруппы осуществляли реакцию 3-этоксикарилата с NH_2NMeCHO , затем циклизацию полученного интермедиата [169, 170].

1-Оксетанилзамещенные фторхинолоны описаны в патентах [171, 172].

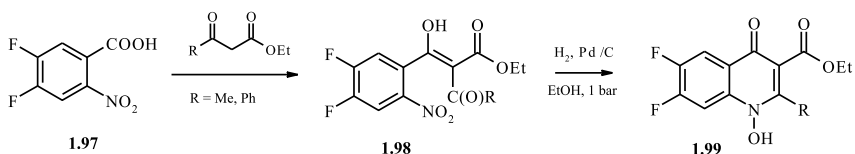
1-Триформетилзамещенный фторхинолон **1.96**, синтезированный по схеме 1.23, проявляет антибактериальную активность на уровне норфлоксацина [173].

Схема 1.23



N-Гидрокси-2-фенил- и N-гидрокси-2-метилзамещенные хинолоны **1.99** получены каталитическим восстановлением дикетоэфиров **1.98** в мягких условиях (схема 1.24) [174, 175].

Схема 1.24



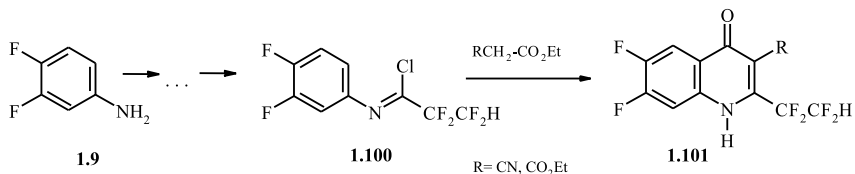
На основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод, что наибольшей антибактериальной активностью обладают соединения, содержащие в положении 1 циклопропильный, фторфенильный или *трет*-бутильный заместители, независимо от других заместителей в молекуле фторхинолона.

1.2.2. Модификация положения C(2). Модификации C(2)-положения очень ограничены вследствие синтетических трудностей. Все известные 2-аза-аналоги хинолонов и нафтиридинов — производные циннолина, не проявили сколько-нибудь значительной антибактериальной активности [176–179].

2-Замещенные фторхинолоны, в том числе 2-метилпроизводные, синтезированы действием на фторхинолон реактива Гриньяра в присутствии CuI, процесс получения включает стадию фенилселенирования, окисления селеноксида и *син*-элиминирования [180]. Введение заместителей 2-CH₃ и 2-SCH₃ дезактивирует молекулу фторхинолона [181, 182]. Предполагают, что метильная группа из-за стерического влияния нарушает копланарность 4-оксо-3-карбоксифрагмента и препятствует взаимодействию между препаратом и мишенью энзима.

Синтез 2-полифторалкил-6,7-дифторхинолонов **1.101** из 3,4-дифторанилина **1.9** осуществлен путем ацилирования ангидридами полифторалканкарбоновых кислот, превращением полученного анилида в соответствующий иминохлорид **1.100** и далее циклизацией соединения **1.100** с малоновым или циануксусным эфиром в производное хинолона **1.101** (схема 1.25) [183].

Схема 1.25



Фторхинолон-2-карбоновые кислоты **1.104** получены циклизацией 2-аминозамещенных 3-пентафторбензоилакриловых кислот **1.103** (схема 1.26) [184–186]. Комплекс кислоты **1.104** (R' = OH, R = циклогексил) с ДМСО описан в работе [187].

2-Фенилзамещенные фторхинолоны синтезированы по схеме 1.27. Фторсодержащие анилины **1.9** реагируют с бензоилацетонитрилом

Схема 1.26

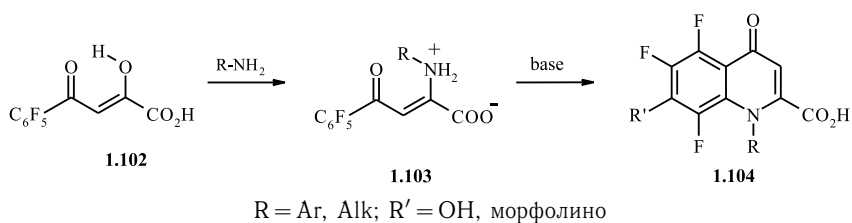
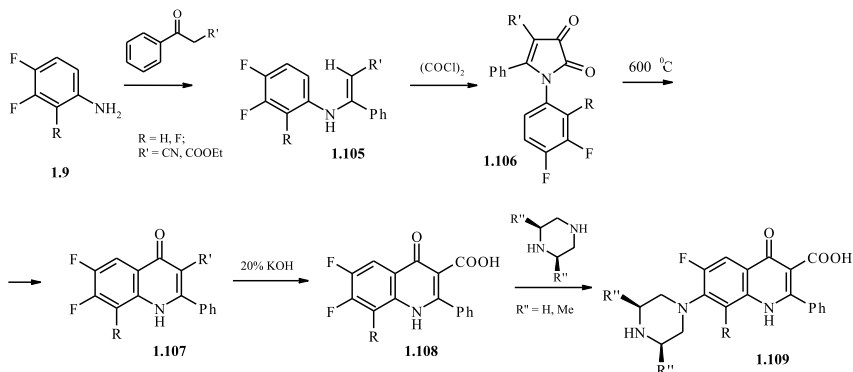


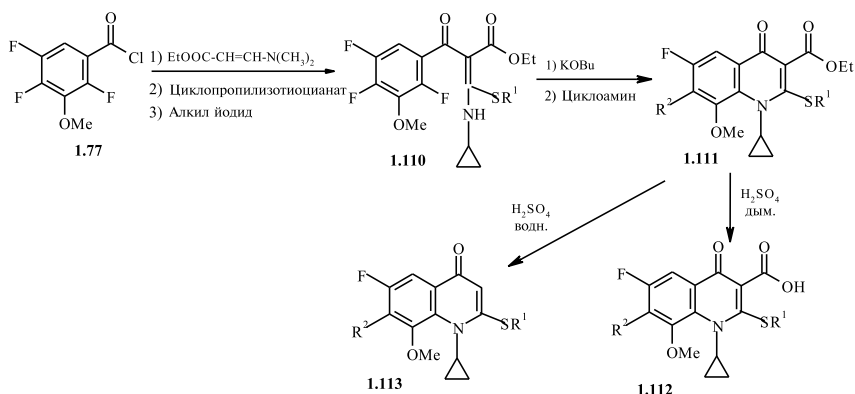
Схема 1.27



или бензоилацетатом в уксусной кислоте при $80\text{ }^\circ\text{C}$ с образованием **1.105**, обработка которых оксалилхлоридом приводит к пирролдионам **1.106**. Пиролиз **1.106** позволяет получить хинолоны **1.107**, которые в результате гидролиза и замещения атома F(7) образуют соединения **1.109**. Интересно отметить, что в результате реакции **1.107** с EtI в присутствии K_2CO_3 предпочтительно протекает О-алкилирование [188].

2-Тиохинолоны, в которых атом серы при C(2) не участвует в образовании насыщенного цикла, не представляют самостоятельный интерес, но широко используются для синтеза $[a]$ - или $[b]$ -аннелированных фторхинолонов, таких как тиазоло- и азетидинилхинолоны [189–191]. Описан синтез и строение 1-циклопропил-2-тиоалкил-8-метоксифторхинолонов **1.112** [192] (схема 1.28). В качестве R^2 выбраны такие циклоалкилимины, которые присутствуют в известных фторхинолонах — *улифлораксине*, *ципрофлораксине* и *моксифлораксине*. Большие трудности возникли при проведении гидролиза этиловых эфиров **1.111**. В обычных для большинства фторхинолонов условиях гидролиз до соединений **1.112** не протекает; при повышенной температуре как в кислой, так и в основной среде имеет место декарбоксилирование с образованием фторхинолонов **1.113**. И только в дымящей серной кислоте при комнатной температуре с выходом 5 % удалось получить соединения **1.112** [192].

Схема 1.28



Изучена антибактериальная активность хинолонов **1.112**, **1.113** на ряде штаммов, проведено сравнение с ули-, ципро-, моксифлоксацином и продуктами их декарбоксилирования и сделан вывод, что наличие 2-алкилтиозаместителя может приводить как к понижению, так и повышению активности [192].

1.2.3. Модификация 3-карбоксигруппы. Замена 3-карбоксигруппы на ацил, карбозтокси- и карбометоксигруппы [193] или другие кислотные остатки — гидроксамовой, уксусной, фосфоновой, сульфидной или сульфокислоты, приводит к резкому снижению антибактериальной активности или к полной ее потере [194–197].

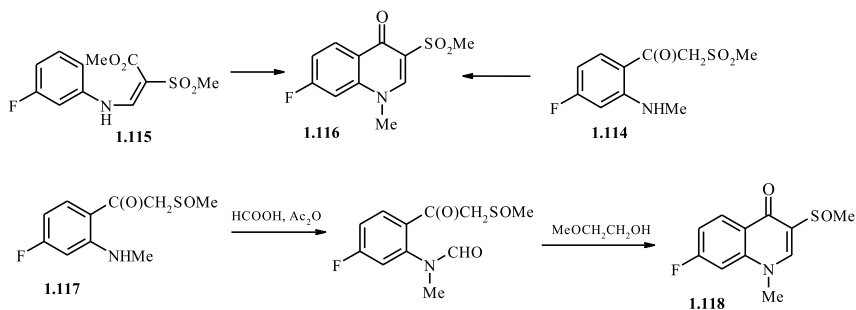
6-Фтор-7-пиперазино-1-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-сульфокислота получена через промежуточное образование 2-триметилсилилэтансульфонильное производное [197].

3-Карбоксиметилсульфинильное производное фторхинолона описано в работе [198]. Соединение **1.116** синтезировано двумя способами: конденсацией β -кетосульфона **1.114** с ортоэфиром и циклизацией анилинакрилата **1.115** (схема 1.29) [199]. Исходным сырьем для получения фторхинолона **1.118** является β -кетосульфоксид **1.117**.

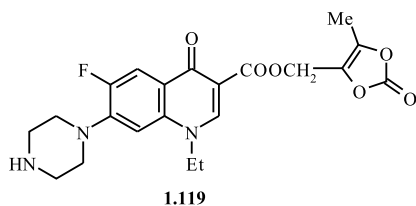
Хинолоны, содержащие в 3-положении имитирующий карбоксигруппу остаток 1*H*-тетразол-5-ил, также оказались неактивны [200]. Не проявили сколько-нибудь значительной активности тиосемикарбазоны 3-ацилхинолонов [201].

Карбоксипроизводные, как и некоторые другие модификации 3-карбоксильной группы, оказываются активными только в том случае, если они выполняют функции предшественников и в условиях *in vivo* превращаются в активные производные карбоновой кислоты [202]. Однако предшественники не всегда обладают высокой активностью *in vivo*. Так, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксо)метилловый эфир норфлоксацина **1.119**, превращающийся в норфлоксацин в эксперименте *in vivo*, при оральном введении показывает более низкий уровень содержания

Схема 1.29



в крови, чем экспериментальная доза норфлоксацина, что объясняется его низкой биодоступностью [203]. Большая группа фторхинолонов, содержащих в положении 3 карбоксильную группу, соединенную с 5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил-метильным остатком, описана в работе [204].



С использованием карбоксильной группы в качестве функциональной разработаны методы привязки к ней бисфосфонатных групп как остеофильных на примере мокси-, гати- и цiproфлораксацина [205]. Были синтезированы производные этих фторхинолонов **1.120**, содержащие бисфосфонатные эфирные, тиоэфирные или амидные группировки. Исследована их способность связываться с костями и регенерировать при этом активный лекарственный компонент. Показано, что бисфосфонатные производные фторхинолонов являются остеотропными предшественниками для предупреждения остеомиелита.

Важнейшим направлением модификации положения 3 фторхинолонов является синтез амидов и гидразидов. Взаимодействием хлорангидридов 1-циклопропил-6-фтор-7-хлор-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты с ариламинами и последующим замещением 7-Cl на циклические амины синтезированы амиды **1.121** и изучена их антибактериальная активность (схема 1.30) [206]. Интересно отметить, что наиболее активны в отношении *B. subtilis* и *S. aureus* 7-хлорсодержащие амиды. Реакцией хлорангидридов с арилтиомочевинами синтезированы фторхинолоны **1.122** [207]. Среди них найдены соединения, превосходящие по активности цiproфлораксацин в отношении *B. subtilis*.

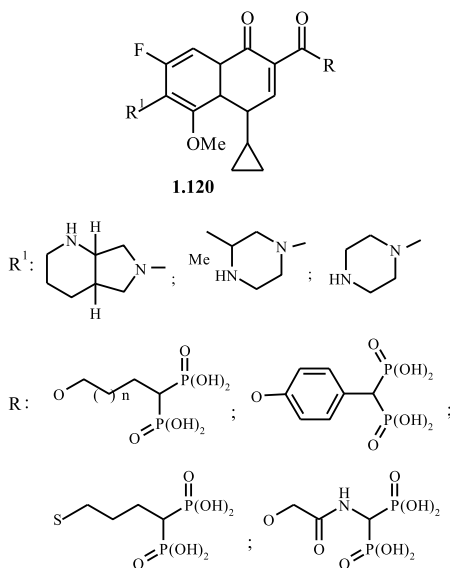
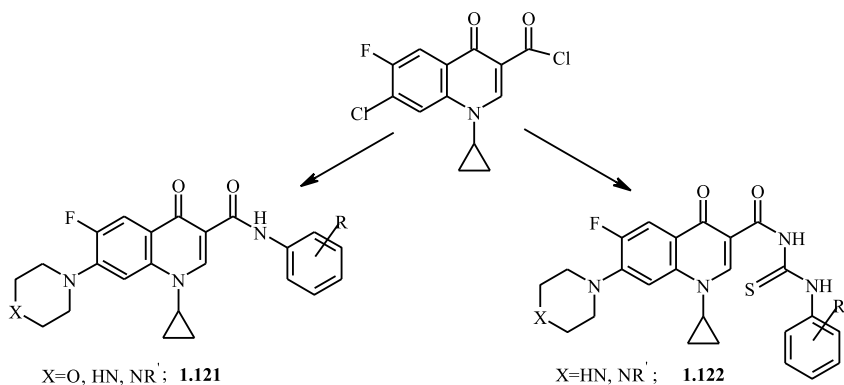


Схема 1.30

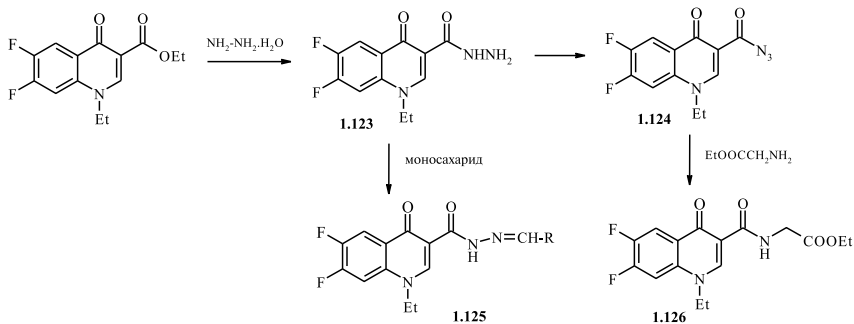


Карбоксамиды типа **1.121**, содержащие в положении 1 водород, а в положении 7 остатки циклоаминов, получены из соответствующих эфиров в реакции с циклогексиламином, N-метилпиперазином, N,N-диэтиламинопентаном или n-октиламином в пиридине под давлением при 120 °C [208].

Описан синтез N'-альдегидогликозилгидразидов фторхинолонов **1.125** и фторхинолонов, содержащих в положении 3 остатки аминокислот **1.126** на основе гидразида **1.123** и азида **1.124** (схема 1.31) [209].

Синтез 6-фторхинолонов и нафтиридинов, содержащих в положении 3 CO₂CHYZ, где Y и Z — электроноакцепторные группы, например

Схема 1.31

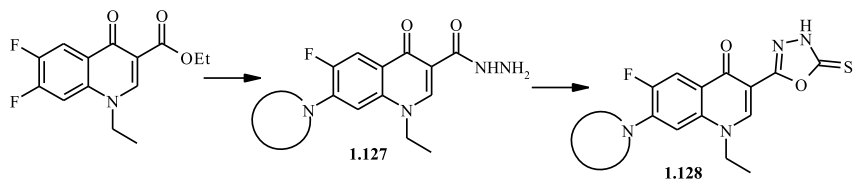


R = D-арабино, D-ксило, D-манно, D-галакто

эфир, циано, нитро, ацил и замещенный ацил, амид, алкилсульфоксили или алкилсульфонил-группа, представлен в работе [210]. Новые хинолоны проявляют высокую антибактериальную активность.

Эфиры и гидразидопроизводные фторхинолонов используются для модификации положения 3 путем введения в него арильных и гетерильных заместителей. Так, при нагревании моногидразидов пefлоксацина и 6-фтор-1,4-дигидро-1-этил-7-(гексаметиленимин-1-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты **1.127** с этилксантогенатом калия в этаноле образуются 3-оксадиазольные производные фторхинолонов **1.128** (схема 1.32) [211].

Схема 1.32



Циклоконденсацией гидразида норфлоксацина **1.129** и бензофуранхалкона **1.130** получено бензофуранпиразолиновое производное **1.131** (схема 1.33) [212]. Другие примеры построения пиразольных и пиразолоновых фрагментов на основе гидразидной группировки фторхинолонов приведены в работе [213].

Взаимодействием гидразида **1.132** с ароматическими альдегидами синтезированы гидразоны, которые в реакции с меркаптоуксусной кислотой превращены в производные фторхинолонов **1.133**, содержащие в положении 3 тиазолидиноновый фрагмент (схема 1.34) [214]. Фторхинолоны **1.133** протестированы в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий и показали значительную антибактериальную активность, сравнимую с ампициллином, но более низкую, чем у ципрофлоксацина.

Схема 1.33

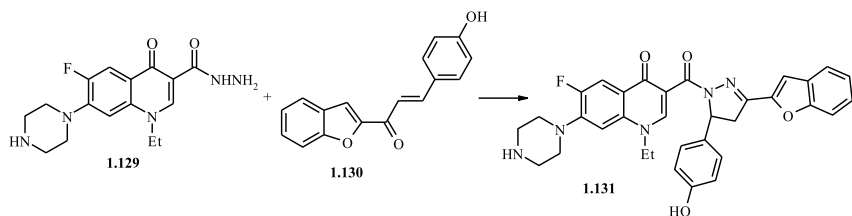
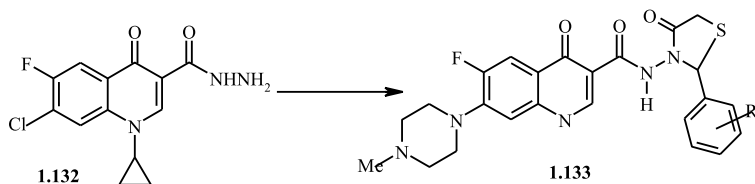


Схема 1.34



Фторхинолоны **1.136–1.138**, содержащие в положении 3 остатки замещенных азолов, описаны в работе [215]. Исходным сырьем служили тиосемикарбазиды **1.135**, полученные из гидразида **1.134** и изотиоцианатов (схема 1.35). Важно отметить, что авторам удалось осуществить синтез 3-азолосодержащих фторхинолонов **1.136–1.137** как в обычных условиях, так и с использованием ультразвука и микроволнового облучения, что позволило не только сократить время реакций, но и повысить выход целевых продуктов. Все соединения охарактеризованы методами ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Изучена активность фторхинолонов **1.135–1.138** в отношении *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*. Лучшие результаты показали тиосемикарбазидопроизводные **1.135**, из 3-азолопроизводных активными оказались только дизамещенные триазолы **1.136**, но только в отношении *S. aureus*.

С использованием 4-(R-амино)-2-оксо-3-пентафторбензоилбут-3-еноата, полученного из медного хелата этилового эфира пентафторбензоилпировиноградной кислоты, синтезированы производные **1.139** (схема 1.36). Взаимодействие их с ароматическими 1,2-динуклеофилами приводит к фторхинолонам **1.140**, содержащим в положении 3 остатки хиноксалона, бензоксазинона и бензотиазинона [216, 217].

Для повышения концентрации антибиотика в крови при пероральном введении используются различные лекарственные формы. Одним из примеров является применение 3-формильных аналогов фторхинолонов, которые в организме окисляются до карбоновых кислот. Синтезированы 3-формил-аналоги норфлоксацина **1.141**, пefлоксацина **1.142** и ципрофлоксацина **1.143** и изучена их антибактериальная активность в сравнении с исходными фторхинолонами. 3-Формилпроизводные

Схема 1.35

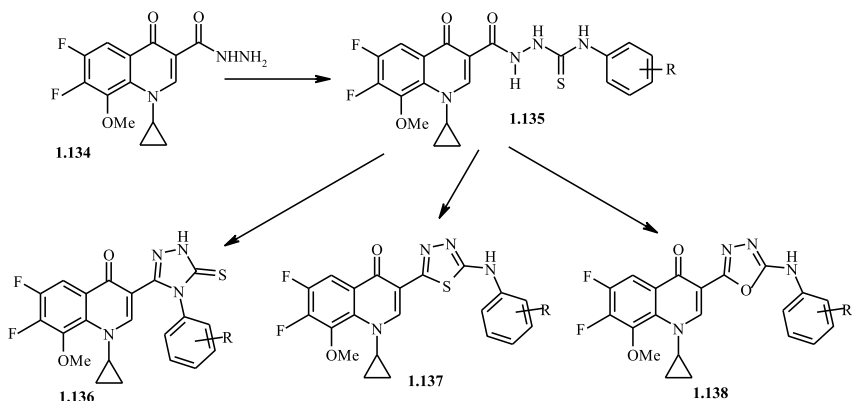
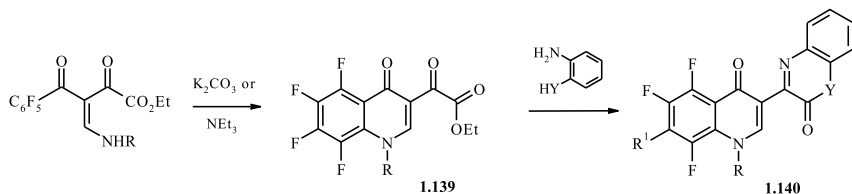


Схема 1.36



R = Alk, Ar; Y = NH, O, S

1.141–1.143 обладают низкой активностью *in vitro* (табл. 1.3), однако при испытаниях *in vivo* были активнее 3-карбоксихинолонов [218].

Таблица 1.3

Активность 3-формиланалогов некоторых фторхинолонов (MIC, мкг/мл)

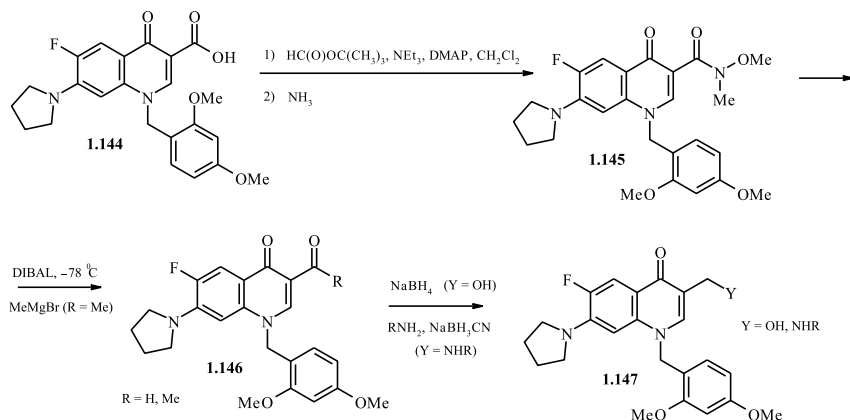
Соединение	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Норфлоксацин	0,20	0,10	0,78
1.141	> 100	12,5	> 100
Пефлоксацин	0,39	0,20	1,56
1.142	12,5	6,25	> 25
Ципрофлоксацин	0,20	0,006	0,39
1.143	25	3,13	50

Было доказано, что после орального введения мышам формильная группа быстро превращается в карбоксильную, при этом 3-формил-производное норфлоксацина, например, показывает в 2 раза более высокий уровень в сыворотке крови, чем при аналогичном введении

норфлоксацина. Высокая биодоступность формильных производных объясняется их лучшей растворимостью по сравнению с базовыми соединениями, которые при физиологических значениях pH существуют в виде труднорастворимых цвиттерионов хинолонкарбоновых кислот [73].

3-Формильное и 3-ацетильное производные фторхинолона **1.146** были получены трансформацией амида **1.145**; альдегид (**1.146**, R = H) превращен в спирт (**1.147**, Y = OH) и амин (**1.147**, Y = NHR) (схема 1.37) [219].

Схема 1.37



Другой подход к синтезу хинолон-3-карбоксальдегидов продемонстрирован на примере *данофлоксацина*. При обработке мезилата этого фторхинолона боргидридом натрия в метаноле был получен 2,5-дизабизикло[2.2.1]гепт-2-ил-4-оксотетрагидрохинолин, который при действии NaOMe и HCO_2Et образует соответствующий антибиотик да-нофлоксацин альдегид [220].

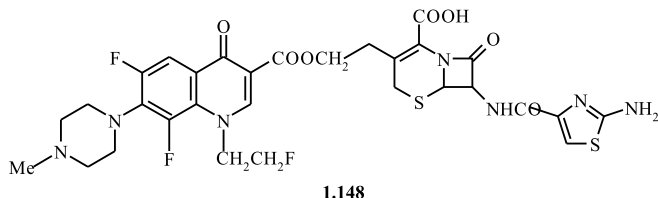
1-Циклопропил-7-(4*H*-3-метил-1-пиперазинил)-5-метил-4-оксо-1,4-дигидро-3-формилхинолин активен в отношении *E. coli* (ED_{50} 0,331 мг/кг при пероральном введении у мышей) [221].

Модификации 5-амино-1-циклопропил-6,8-дифтор-7-(цис-3,5-диметил-1-пиперазинил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксальдегида по положению 5 представлены в патенте [222].

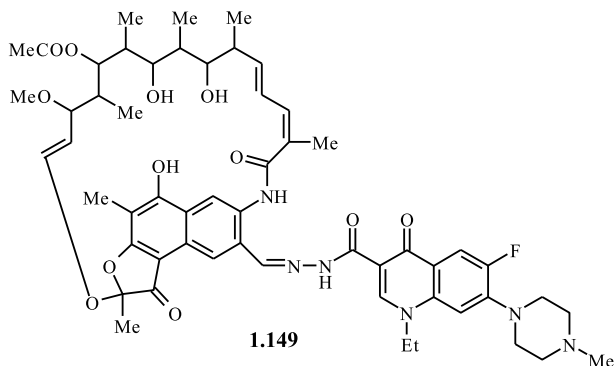
Введение гидроксизамещенной бензильной группы вместо COOH в положение 3 фторхинолонов позволило получить высокоактивные ингибиторы топоизомеразы II. Такими свойствами обладает, например, 1-циклопропил-7-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(3-гидроксibenзил)-6,8-дифтор-1,4-дигидрохинолин-4-он [223].

Много внимания в последние десятилетия уделяется исследованию антибиотиков «двойного действия». Одним из направлений синтеза таких соединений является этерификация фторхинолонкарбоновых

кислот производными цефалоспорины и пенициллина. Такое сочетание позволило расширить спектр антибактериальной активности конъюгированных с хинолонами бета-лактамов за счет взаимодополняющих механизмов их действия. В качестве примера можно привести препарат **1.148** — эфир флероксацина и деацетилцефотаксима. Этот препарат имеет чрезвычайно широкий спектр действия. Он активен в отношении 1000 штаммов микроорганизмов и может быть использован при лечении заболеваний, вызванных резистентными к хинолонам или цефалоспорином патогенами [224].



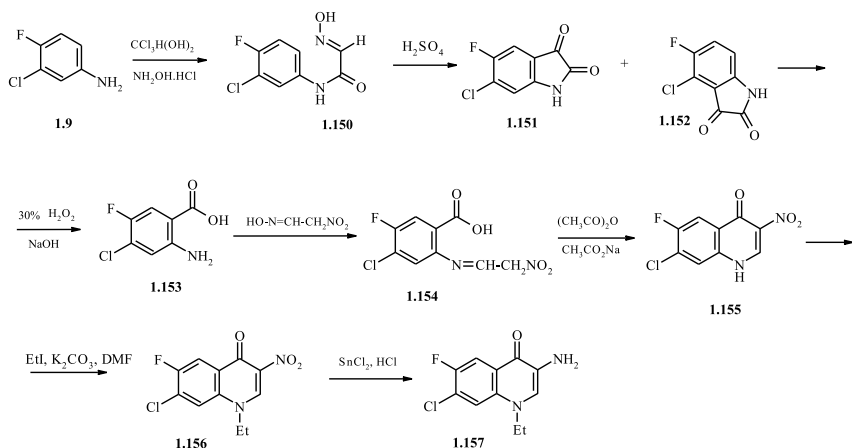
Соединение **1.149**, получено конденсацией 3-формилрифампицина SV и гидразида 6-фтор-1,4-дигидро-7-(метил-1-пиперазинил)-1-этил-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в среде инертного апротонного растворителя при комнатной температуре и характеризуется активностью в отношении ряда грамположительных микроорганизмов [225].



3-Нитро- и 3-аминохинолоны синтезированы по схеме 1.38. 2-Амино-4-хлор-5-фторбензойная кислота **1.153** получена реакцией 3-хлор-4-фторанилина **1.9** с хлоральгидратом и гидроксиламином с образованием соответствующего изонитрозоацетида **1.150**. Циклизация его в 98 %-й серной кислоте привела к образованию **1.151** и **1.152** в соотношении 1 : 2. Окисление этой смеси 30 %-м раствором перекиси водорода в 2,5 N растворе NaOH при 80–90 °С приводит к образованию фторсодержащей антравиловой кислоты **1.153**. Эта кислота была превращена в 4-хлор-5-фтор-2-[(2-нитроэтилиден)амино]бензойную кислоту **1.154**, которая подвергнута циклизации в 3-нитрохинолон **1.155**.

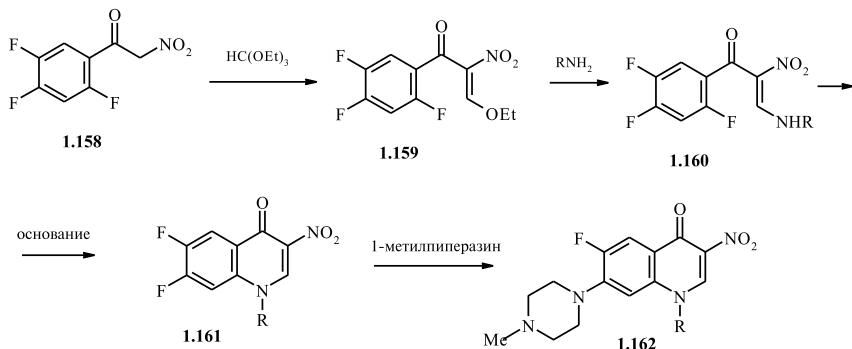
В результате алкилирования **1.155** получен хинолон **1.156**. Превращение **1.156** в 3-аминопроизводное **1.157** достигнуто восстановлением хлоридом олова в концентрированной HCl. Изучены также реакции формилирования аминогруппы и ацилирования ее трифторуксусной кислотой [226].

Схема 1.38



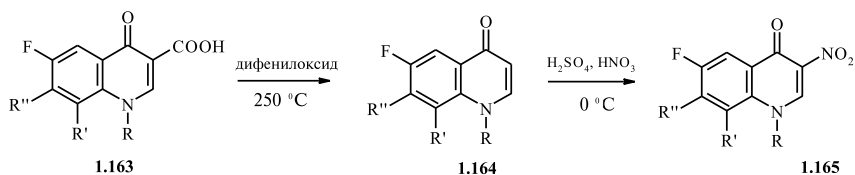
Другим подходом к синтезу 3-нитрофторхинолонов **1.162** является взаимодействие 2,4,5-трифтор- α -нитроацетофенона **1.158** с ортомуравьиным эфиром и амином с последующей циклизацией (схема 1.39) [227].

Схема 1.39



Еще один способ получения 3-нитрофторхинолонов **1.165** заключается в декарбоксилировании кислоты **1.163** нагреванием в дифенилоксиде при температуре 250 °C и региоселективном нитровании **1.164** (схема 1.40) [228].

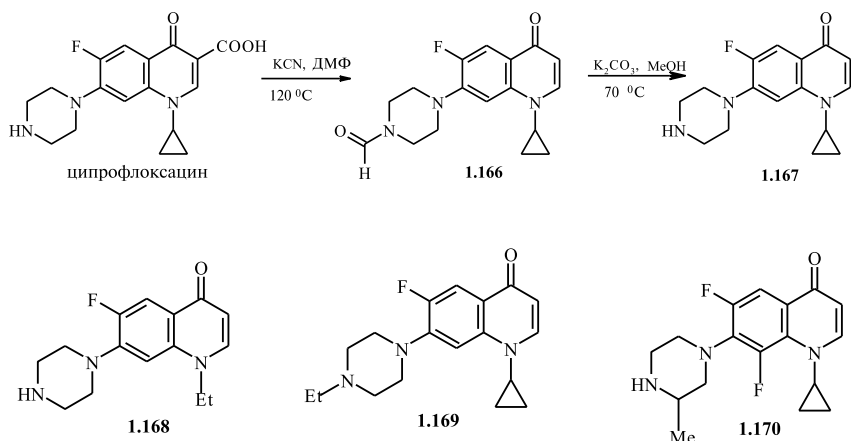
Схема 1.40



Замещение карбоксигруппы в положении 3 на водород неоднократно обсуждалось, причем полученные данные по антибактериальной активности декарбоксилированных фторхинолонов часто противоречивы. Так, в ряде работ [229–231] было показано, что декарбоксилированный ципрофлоксацин проявляет антибактериальную активность против *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *B. subtilis*, *E. cloacae*, *S. marcescens* и даже более активен против *E. coli*, чем ципрофлоксацин. В то же время декарбоксилированный норфлоксацин не обладает антибактериальной активностью [193].

В недавней работе представлены результаты синтеза нескольких декарбоксилированных фторхинолонов и исследования их антибактериальной активности двумя различными методами на таких штаммах, как *E. coli* 29425, *S. aureus* 25923, *E. faecalis* 29212 [232]. Декарбоксилирование ципрофлоксацина осуществлено по схеме 1.41 через образование формильного производного **1.166**.

Схема 1.41

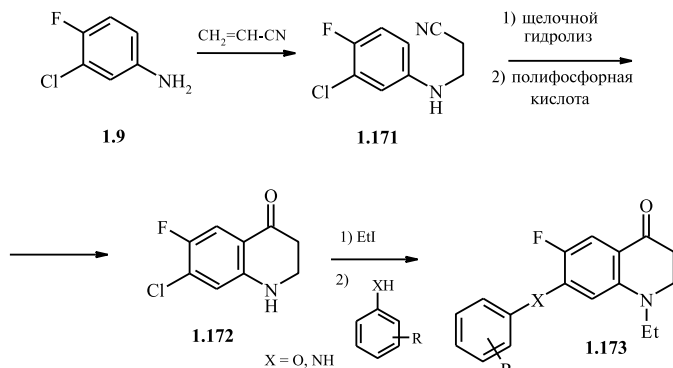


Аналогично синтезирован и декарбоксилированный норфлоксацин **1.168**. В случае энрофлоксацина и 1-циклопропил-6,8-дифтор-7-(3-метилпиперазин-1-ил)4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты декарбоксилирование удалось провести в одну стадию с образованием соединений **1.169** и **1.170** соответственно.

Ни один из декарбоксилированных фторхинолонов **1.167–1.170** не проявил антибактериальной активности, на основании чего авторы делают вывод о важнейшей роли 3-карбоксигруппы для такой активности.

2,3-Дигидро-7-арилокси(ариламино)замещенные фторхинолоны **1.173** синтезированы на основе 3-хлор-4-фторанилина **1.9** и акрилонитрила (схема 1.42) [233]. Как сообщают авторы, частично гидрированные фторхинолоны **1.173** обладают антибактериальной активностью, несмотря на отсутствие карбоксигруппы в положении 3.

Схема 1.42

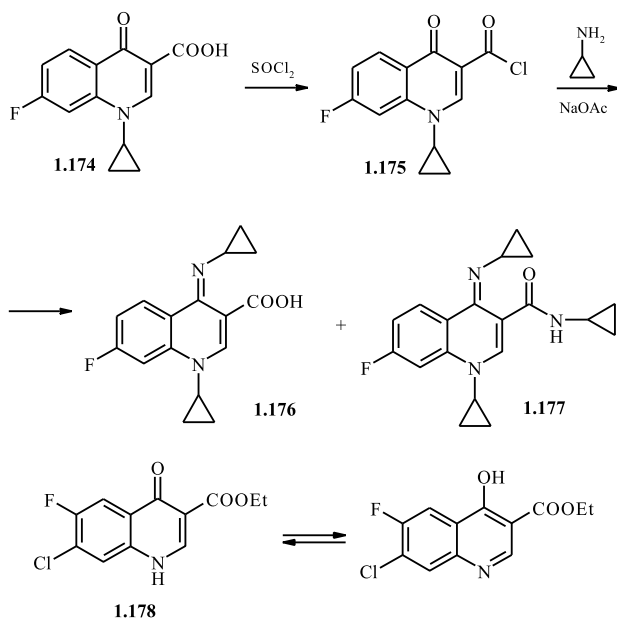


1.2.4. Модификация 4-оксогруппы. Основным направлением модификации положения 4 молекулы фторхинолонов является образование оксимов, азинов, гидразонов, семикарбазонов на примере норфлоксацина и других представителей этого класса [229]. Так, при нагревании хинолонкарбоновой кислоты **1.174** с тионилхлоридом в течение часа с последующей обработкой реакционной массы холодной водой, содержащей ацетат натрия и циклопропиламин, образуется 82 % циклопропилимина **1.176** и 16 % амида **1.177** (схема 1.43) [233].

Предпринимались попытки получить алкоксипроизводные фторхинолонкарбоновых кислот, основываясь на результатах работ [234] и [235]. В первой изучена keto-енольная таутомерия 1*H*-фторхинолонов **1.178**, а в более раннем сообщении показана возможность получения 4-этоксихинолина действием на 4-хинолон жесткого электрофильного реагента — триэтилфосфата.

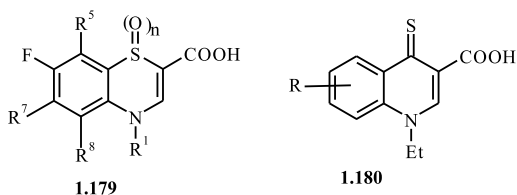
Однако данную реакцию оказалось невозможным распространить на замещенные фторхинолоны. Факт алкилирования таких производных исключительно по положению 1 подтверждается квантово-химическими расчетами [234]. Соотношение продуктов N- и O-этилирования 6-фтор-7-хлорхинолона в различных растворителях изучено в работе [236].

Схема 1.43



Другой подход к модификации С(4) заключался в синтезе 4*H*-1,4-бензотиазин-1-оксидов и 1,1-диоксидов **1.179** [237–239], содержащих различные заместители в бензоядре. Однако эти соединения не обладали антибактериальной активностью и не ингибировали ДНК-гиразу. 4-Тиопроизводные 1-этил-3-хиолинкарбоновой кислоты **1.180** также не проявили антибактериальной активности [240]. Эти результаты показывают, что группировки SO и SO_2 в хинолонах не являются биоизостерами карбонильной группы.

В целом был сделан вывод, что фрагмент С(4), содержащий кетогруппу, необходим для связывания хинолонов с ДНК-гиразой, удаление его или замена на другие остатки приводит к полной инактивации полученных соединений.



1.2.5. Модификация положения С(5). В ранних работах было показано, что N-этилпроизводные фторхинолонов, не содержащие заместителей, кроме С(5), не проявляют антибактериальной

активности [241, 242]. Введение в 5-положение 1-циклопропил-6,8-дифтор-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-3-хиолинкарбоновой кислоты таких заместителей, как F, Cl, Br, OH, OCH₃, SH, SCH₃, CHO, CH₂O, также не привело к сколько-нибудь значительному повышению активности [243, 244]. В других публикациях указывалось, что заместители у С(5) оказывают отрицательное влияние на антибактериальную активность фторхинолонов [245, 246]. Отрицательный эффект С(5) заместителя объясняли его пространственным влиянием на взаимодействие 4-оксо-3-карбоксифрагмента молекулы хинолона с ионами металла бактериальной ДНК-гиразы. Однако почти не отличающийся по объему от атома водорода атом фтора также снижает активность, что не может быть связано с его пространственным влиянием [245].

Неожиданными оказались результаты, свидетельствующие о значительном влиянии аминогруппы в положении С(5) [247]. Введение аминогруппы в 5-положение 6,8-дифтор-7-пиперазинилхинолонов привело не только к повышению активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов, но и, что очень важно, в 8–10 раз увеличило активность против стафилококков и стрептококков. 5-Аминопроизводные фторхинолонов были представлены как еще один класс фторхинолонов широкого спектра действия, и были разработаны подходы к синтезам 5-аминозамещенных 1-этил- и 1-циклопропилфторхинолонов с различными заместителями в положении 7 [243, 247–250]. Так, *спарфлоксацин* **1.184** был синтезирован по схеме 1.44. Синтез основан на нитровании тетрафторбензойной кислоты, построении на основе хлорангидрида 6-нитро-2,3,4,5-тетрафторбензойной кислоты **1.181** хинолонового остова, восстановлении, гидролизе и конденсации с 2,6-диметилпиперазином, общий выход составил 28 % [251].

Схема 1.44

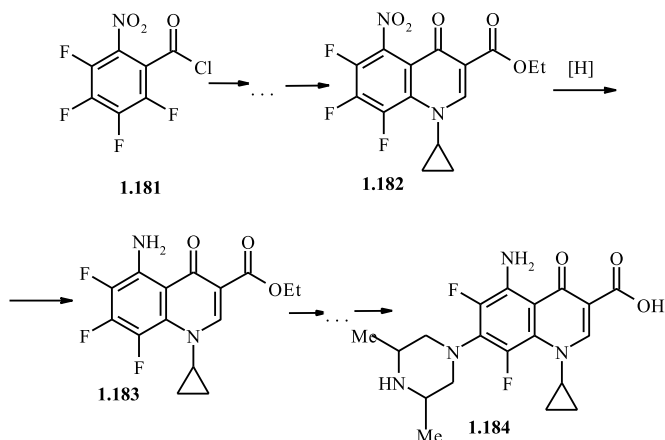
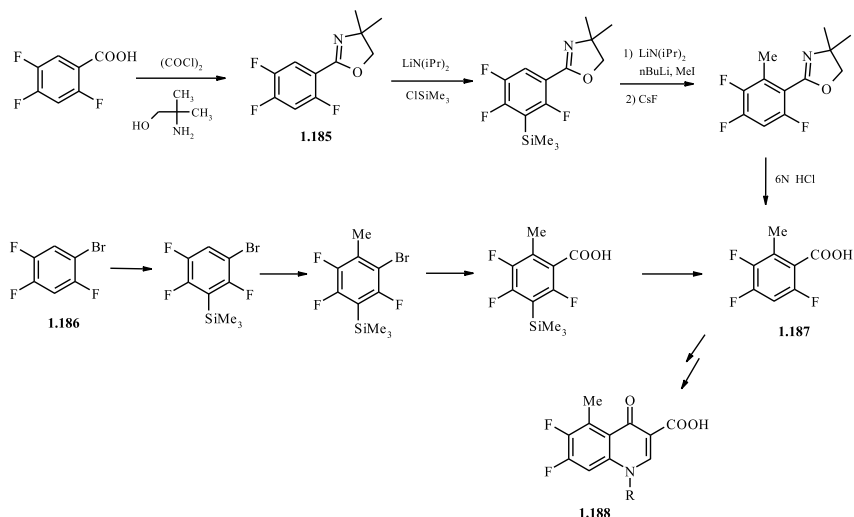


Схема 1.45



Еще одно направление модификации фторхинолонов — введение метильной группы в положение 5, которое в ряде случаев привело к положительным результатам. Осуществлены синтезы ряда таких производных, например 5-метил-4-оксо-3-хинолинкарбоновых кислот **1.188** на основе 2-метил-3,4,6-трифторбензойной кислоты **1.187**, полученной из оксазолина **1.185** или 2,4,5-трифторбромбензола **1.186** (схема 1.45) [252]. 5-Метил-8-фторхинолоны получены на основе пентафторированного аналога соединения **1.185** путем замещения *o*-атома фтора на метил, раскрытия оксазолинового цикла и достраивания пиридинового фрагмента [252].

Конденсация 2,6-дихлор-4-метил-5-фторникотиноилхлорида с малоновым эфиром, последующее декарбоксилирование, взаимодействие с $\text{HC}(\text{OEt})_3$, реакция 3-этоксипроизводного с 2,4-дифторанилином и дальнейшая циклизация привели к 1,8-нафтиридин-4-он-3-карбоновым кислотам, содержащим метильную группу в положении 5 [253].

Этиловый эфир 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-5-метил-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты **1.193** получен путем восстановления двойной связи $\text{C}_2\text{—C}_3$, региоселективного депротонирования положения 5, метилирования, регенерации двойной связи $\text{C}_2\text{—C}_3$ через селенирование, окисление и *син*-элиминирование (схема 1.46) [254].

5-Гидроксиметил- и 5-формил-1-циклопропил-6-фтор-7-пиперазинил-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридины **1.196–1.198** синтезированы через 5-триметилсилильные производные **1.195** (схема 1.47) [244].

Противоречивые результаты о влиянии заместителя в положении 5 на антибактериальную активность побудили провести более детальный

Схема 1.46

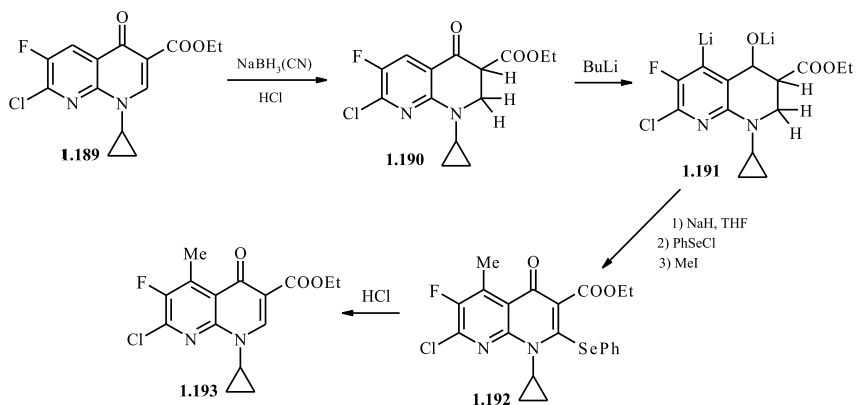
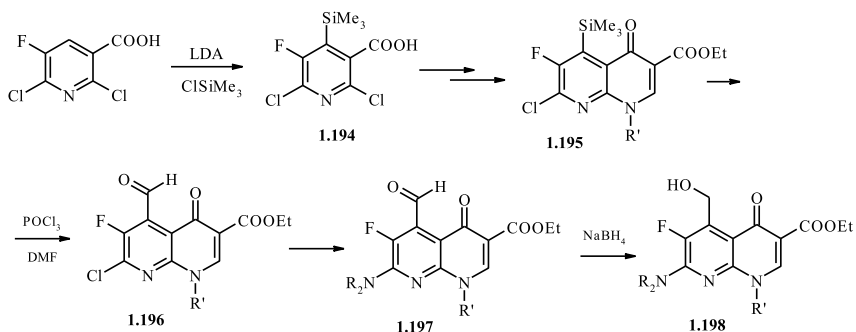


Схема 1.47

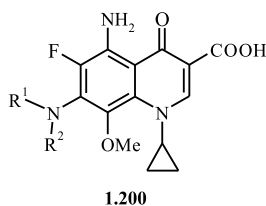
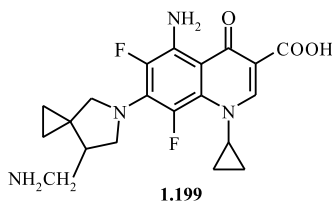


анализ взаимосвязи «строение–активность» 5-замещенных фторхинолонов [101, 102]. На серии 120 соединений, содержащих в C(5)-положении группировки H, NH₂, OH, CH₃ и заместители у C(8) (H, Cl, F), у C(7) (пиперазин-1-ил, 3-метилпиперазин-1-ил, 3,5-диметилпиперазин-1-ил, 3-аминопирролидин-1-ил и 3-этиламинотетрагидропирролидин-1-ил), у N(1) (этил, циклопропил и 2,4-дифторфенил), было показано, что заместитель у C(5) оказывает неоднозначное влияние на активность, которая в значительной степени зависит от других заместителей, в первую очередь от N(1). Так, 5-аминонорфлоксацин в 10 раз менее активен, чем норфлоксацин, в отношении грамотрицательных штаммов бактерий, но в 5 раз более активен в отношении грамположительных. В других N(1)-этильных производных замена водорода в 5 положении на amino-, окси- или метильную группировку снижает активность против всех штаммов в 2–10 раз. Однако, если N(1) — циклопропил, результаты противоположны. Введение 5-аминогруппы в ципрофлоксацин увеличивает в 8 раз активность в отношении грамположительных микроорганизмов при сохранении высокой

активности в отношении грамотрицательных штаммов бактерий. Оксигруппа снижает активность в 2–20 раз, особенно в отношении грамотрицательных штаммов. Если в целом сравнивать влияние NH_2 , OH и CH_3 групп в 5-положении N-циклопропильных производных, то положительный эффект NH_2 и CH_3 заместителей примерно одинаков, и эти фторхинолоны обладают широким спектром и высоким уровнем активности. Результаты испытаний для некоторых C(5)-производных приведены в табл. 1.4.

Исходя из полученных закономерностей в последующие годы исследования были направлены на синтез и испытания новых 5-амино- и 5-метилзамещенных фторхинолонов. В ряду 5-амино-1-циклопропил-6-фторхинолонов были выявлены производные, обладающие высокой активностью к грамположительным штаммам бактерий. Так, 7-(7-аминометил-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-хинолон **1.199** в 12 раз превышает по активности в отношении *S. aureus* HPC527 ципрофлоксацин [255–257]. Высокой активностью в отношении *P. aeruginosa* 32104 и *E. coli* NIHJ обладает аналог соединения **1.199**, содержащий *цис*-2-фторциклопропильную группировку в положении 1 [258, 259].

Фторхинолоны, содержащие аминогруппу в положении 5 и метоксигруппу в положении 8, например производное **1.200**, а также их 8-метилзамещенные аналоги, проявляют высокую антибактериальную активность в отношении широкого ряда микроорганизмов [260–262].



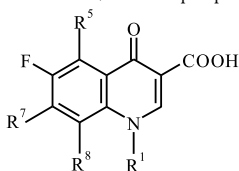
5-Ациламинохинолоны **1.204** синтезированы по схеме 1.48 [263].

С целью получения мультисвязывающих терапевтических агентов осуществлено связывание по положениям 5 двух фторхинолоновых лигандов 1,3-диаминопропановым мостиком (схема 1.49) [264, 265].

Фторхинолоны, содержащие в положении 5 гидразиногруппу, являются эффективными антимикробными агентами в отношении ряда патогенных микроорганизмов, обладают лучшей растворимостью в воде, чем многие известные фторхинолоны. 5-Гидразинозамещенные хинолоны **1.211** могут быть использованы для лечения инфекционных заболеваний центральной нервной системы, острого отита, синусита, инфекций глаз и полости рта, генитальных инфекций, гинекологических заболеваний, желудочно-кишечных инфекций, инфекций костей, кожи и кожных структур, лечения ожогов, профилактики бактериальных заболеваний у больных со сниженным иммунным статусом (пациентам, получающим химиотерапию при онкологических

Таблица 1.4

Активность С(5)-аналогов замещенных фторхинолонов (MIC, мкг/мл)



R ¹	R ⁵	R ⁷	R ⁸	<i>S.</i> <i>aureus</i>	<i>E.</i> <i>coli</i>	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i>
<i>u</i> -C ₃ H ₅	Cl	4-метилпиперазин-1-ил	F	0,2	0,025	0,78
<i>u</i> -C ₃ H ₅	Br	4-метилпиперазин-1-ил	F	0,39	0,05	0,78
<i>u</i> -C ₃ H ₅	OH	4-метилпиперазин-1-ил	F	0,2	0,05	0,78
<i>u</i> -C ₃ H ₅	OCH ₃	4-метилпиперазин-1-ил	F	25	0,2	12,5
<i>u</i> -C ₃ H ₅	SH	4-метилпиперазин-1-ил	F	3,13	0,2	12,5
<i>u</i> -C ₃ H ₅	SCH ₃	4-метилпиперазин-1-ил	F	3,13	0,2	12,5
<i>u</i> -C ₃ H ₅	NH ₂	4-метилпиперазин-1-ил	F	0,1	0,012	0,2
<i>u</i> -C ₃ H ₅	N(CH ₃) ₂	4-метилпиперазин-1-ил	F	25	3,13	50
<i>u</i> -C ₃ H ₅	H	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	F	0,2	1,6	0,8
<i>u</i> -C ₃ H ₅	NH ₂	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	F	0,05	0,006	0,1
<i>u</i> -C ₃ H ₅	NH ₂	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	Cl	0,1	0,025	0,8
<i>u</i> -C ₃ H ₅	OH	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	F	0,1	0,013	0,2
<i>u</i> -C ₃ H ₅	CH ₃	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	F	0,013	0,006	0,4
<i>u</i> -C ₃ H ₅	CH ₃	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	H	0,1	0,025	0,4
<i>u</i> -C ₃ H ₅	C ₂ H ₅	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	H	12,5	0,4	12,5
C ₂ H ₅	H	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	F	0,4	0,1	0,4
C ₂ H ₅	OH	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	F	1,6	0,2	0,8
C ₂ H ₅	NH ₂	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	F	0,4	0,1	1,6
C ₂ H ₅	CH ₃	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	F	0,4	0,05	1,6
C ₂ H ₅	CH ₃	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	H	1,6	0,2	3,1

заболеваниях или после трансплантации органов). 5-Гидразинохинолоны **1.211**, синтезированные замещением атома фтора в положении 5 при действии гидразингидрата или *t*-бутилкарбазата, активны

Схема 1.48

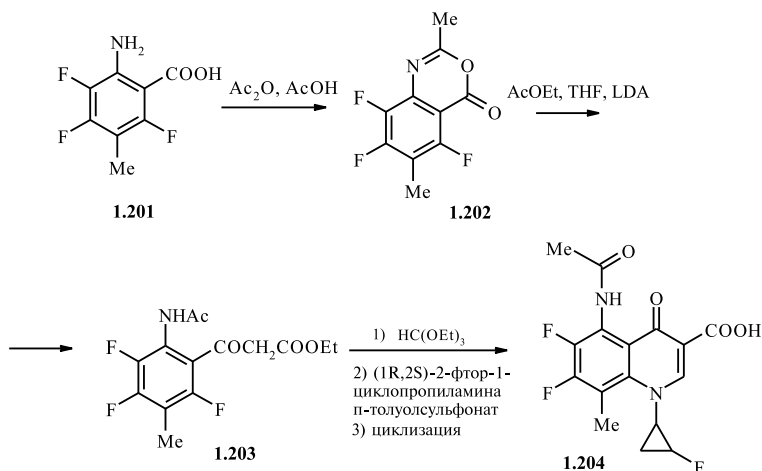
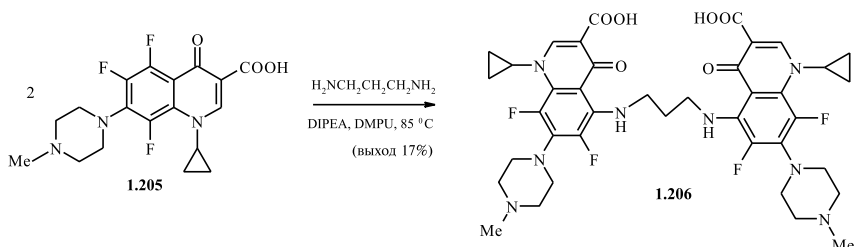


Схема 1.49



в отношении метициллинрезистентного штамма *S. aureus* 395 (схема 1.50) [266–269].

Препарат **1.212** представляет собой комбинацию 5-гидразинозамещенного фторхинолона и цефалотина [270].

Модификация фторхинолонов введением метильной группы в положение 5 проведена авторами [271, 272].

5-Метокси- и 5-гидрокси-6-фтор-1,8-нафтиридон-3-карбоновые кислоты (**1.218**, **1.219**), превосходящие левофлоксацин по активности к *S. pneumoniae* 7257, синтезированы по схеме 1.51 [273].

1.2.6. Модификация положения C(6). Изучено влияние природы заместителя в положении 6 на антибактериальную активность [193, 274, 275]. Показано, что атом галогена всегда оказывает благоприятное воздействие на уровень активности хинолонов, причем наиболее активными оказываются фторпроизводные (табл. 1.5). Значительно снижают активность такие заместители в 6 положении, как COCH_3 , NO_2 , пиперазин-1-ил, а также дифторметоксигруппа [276], пирролидин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, морфолин-1-ил [246].

Схема 1.50

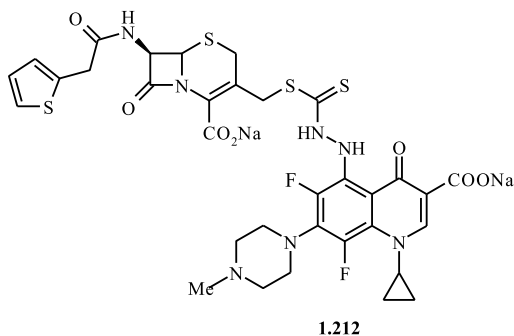
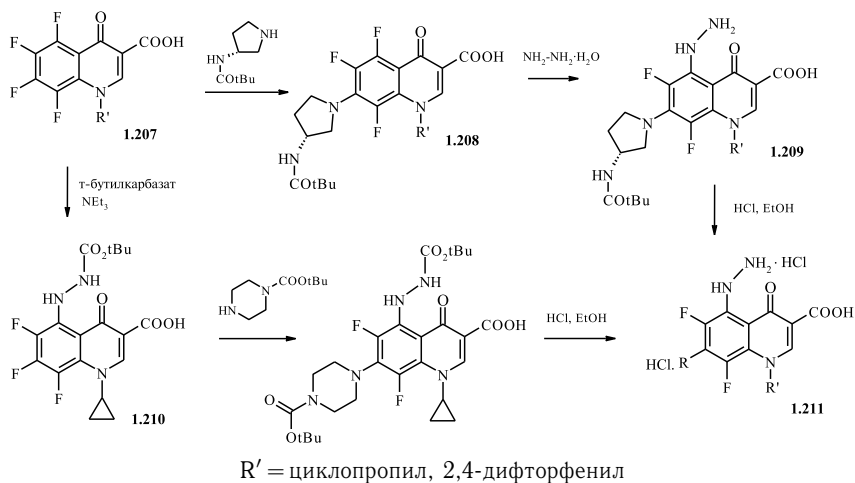
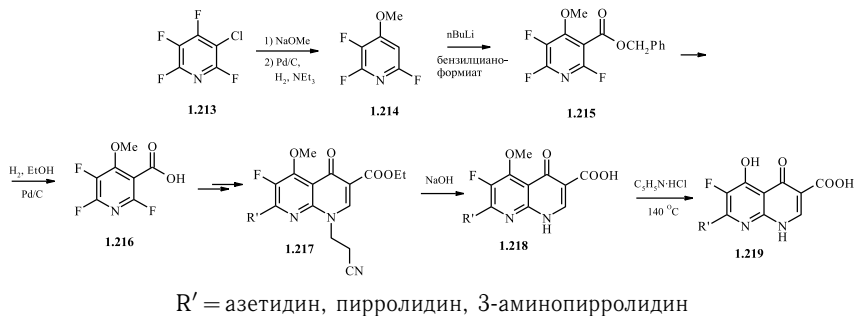


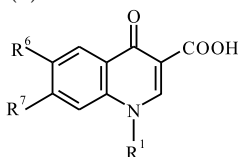
Схема 1.51



Введение атома азота (производные 1,6-нафтиридинов) значительно снижает активность хинолонов (табл. 1.5) и [277, 278]. Авторами [279] был осуществлен синтез еще одного 6-аза-аналога

Таблица 1.5

Замена фтора при C(6) и активность аналогов (MIC, мкг/мл)

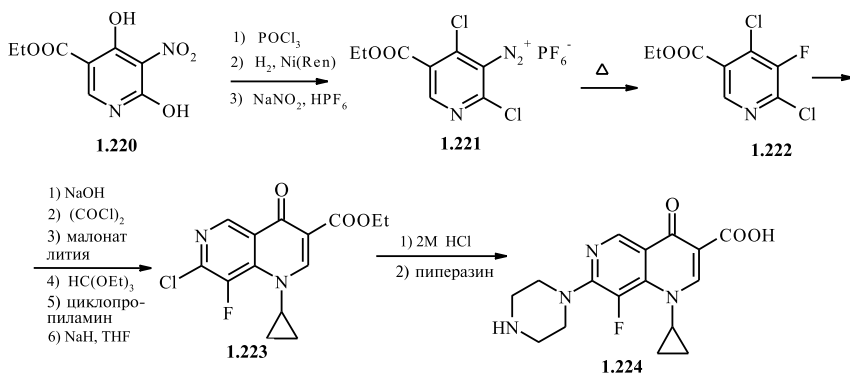


R ¹	R ⁶	R ⁷	<i>S.</i> <i>aureus</i>	<i>E.</i> <i>coli</i>	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i>
C ₂ H ₅	H	пиперазин-1-ил	12,5	0,78	3,13
C ₂ H ₅	CH ₃	пиперазин-1-ил	3,13	0,39	6,25
C ₂ H ₅	SCH ₃	пиперазин-1-ил	25	0,78	12,5
C ₂ H ₅	COCH ₃	пиперазин-1-ил	100	100	100
C ₂ H ₅	CN	пиперазин-1-ил	12,5	0,39	6,25
C ₂ H ₅	NO ₂	пиперазин-1-ил	25	0,78	12,5
C ₂ H ₅	F	пиперазин-1-ил	0,39	0,05	0,39
C ₂ H ₅	Br	пиперазин-1-ил	3,13	0,39	12,5
C ₂ H ₅	Cl	пиперазин-1-ил	1,56	0,20	3,13
C ₂ H ₅	пиперазин-1-ил	Cl	100	100	100
<i>ι</i> -C ₃ H ₅	F	пиперазин-1-ил	0,25	0,06	0,5
<i>ι</i> -C ₃ H ₅	N	пиперазин-1-ил	8	1	4
<i>ι</i> -C ₃ H ₅	H	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	0,25	0,008	0,5
<i>ι</i> -C ₃ H ₅	F	3-NH ₂ -пирролидин-1-ил	0,03	0,004	0,25

фторхинолонов — 7-пиперазино-1-циклопропил-1,4-дигидро-8-фтор-4-оксо-1,6-нафтиридин-3-карбоновой кислоты **1.224** (схема 1.52). В качестве исходного соединения взят этиловый эфир 2,4-дигидроксиз-3-нитро-5-пиридинкарбоновой кислоты **1.220**. Нафтиридинкарбоновая кислота **1.223** синтезирована в 10 стадий, ключевой является реакция Шимана — разложение гексафторфосфонатной соли диазония **1.221**, полученной из этилового эфира 3-амино-2,4-дихлор-5-пиридинкарбоновой кислоты.

Надежды авторов на то, что введение атома фтора в положение 8 приведет к повышению активности, не оправдались. И соединение **1.224**, и другие 7-циклоаминозамещенные его аналоги были примерно в 4 раза менее активны в отношении грамположительных

Схема 1.52



и граммотрицательных организмов по сравнению с их 1,8-нафтиридиновыми изомерами [279].

Из данных табл. 1.5 следует, что при наличии атома фтора в положении 6 хинолоны проявляют наибольшую антибактериальную активность. Но уже в более поздней работе [280] убедительно показано, что для получения высокоактивных соединений не обязательно присутствие атома фтора у С(6), достаточно иметь в молекуле хинолона такие фармакофорные группировки, как N(1)-циклопропил и С(7)-3-аминопирролидин (табл. 1.6). Перемещение фтора в 8-положение в этом ряду приводит к незначительной потере активности.

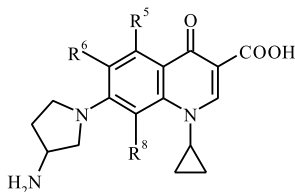
Некоторые хинолонкарбоновые кислоты, не содержащие атом фтора в положении 6, но имеющие *цис*-2-фторпропильный заместитель в положении 1 и аминокислотопирролидиновые группировки в положении 7, также обладают антибактериальной активностью [281].

Эти выводы подтверждают и данные об активности 8-галогено-7-пирролидинил(пиперазинил)производных 3-хинолонкарбоновой кислоты, содержащих в положении 6 amino- [282], метокси- или гидроксигруппу [283].

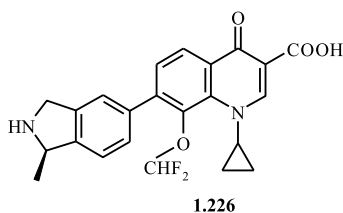
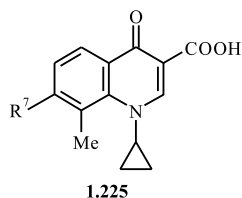
Постоянный рост исследований по взаимосвязи «структура–активность» в рядах вновь синтезированных фторхинолонов позволяет находить новые комбинации заместителей в хинолоновом цикле, приводящие к созданию высокоактивных препаратов. Так, на серии 8-метилхинолонов, не содержащих фтора в положении 6, а в положении 7 имеющих различные циклоаминные заместители (соединения 1.225) показано, что они обладают высокой активностью против грамположительных бактерий, включая ципрофлоксацин- и метициллин-резистентные *S. aureus* [284]. Наибольшую активность проявляет пиперидинильное производное, которое в 17 раз было более активно, чем ципрофлоксацин и показало очень высокую активность в отношении *S. pneumoniae* со значением MIC <0,016 мкг/мл.

Таблица 1.6

Изомерные моно- и дифторпроизводные хинолонов
и их активность (MIC, мкг/мл)



R ⁵	R ⁶	R ⁸	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
H	H	H	0,25	0,008	0,5
H	H	F	0,03	0,008	0,25
F	H	H	1	0,13	4
F	H	F	0,13	0,06	2
H	F	H	0,03	0,004	0,25
H	F	F	0,008	0,008	0,13



Хинолон **1.226**, не содержащий фтора при C(6), и его аналоги, отличающиеся заместителем в положении 8, также проявили высокую активность в отношении *S. pneumoniae* мутации GyrA и ParC (значения MIC 0,03–0,125 мкг/мл) [285].

Резистентные в отношении многих типов лекарств грамположительные патогены, являющиеся причиной внутрибольничных инфекций, становятся все большей проблемой в медицине, что побуждает проводить постоянный поиск новых антибактериальных препаратов. В работе [286] осуществлен синтез новых 6-фтор-1-[(1R,2S)-2-фторциклопропан-1-ил]-8-метоксихинолонов **1.227–1.229**, содержащих в положении 7 3-(1-аминоциклоалкил)пирролидин-1-ил и их C(6)-дефторированных аналогов **1.229–1.231**. В качестве исходных соединений были использованы 3-метокси-2,4,6-трифторбензойная кислота для хинолонов **1.227–1.229** и этиловый эфир 2,4-дифтор-3-метоксибензоилуксусной кислоты для хинолонов **1.229–1.231**.

Структура хинолонов **1.227–1.231** подтверждена методами ИК, спектрами ^1H ЯМР, а для хлоргидрата соединения **1.230** проведено рентгеноструктурное исследование, что позволило определить абсолютную конфигурацию стереоизомера (рис. 1.4).

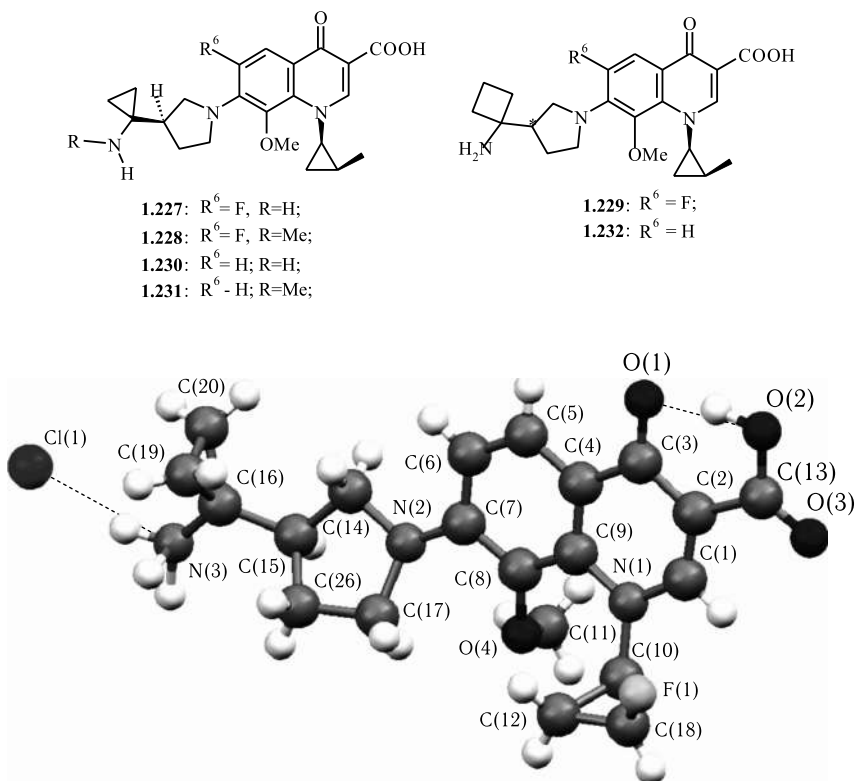


Рис. 1.4. Данные РСА хлоргидрата **1.230**

Изучена антибактериальная активность хинолонов **1.227–1.231** в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий в сравнении с известными фторхинолонами [286]. Результаты испытаний некоторых из них приведены в табл. 1.7.

Активность соединений **1.227–1.231** против грамположительных бактерий в 4–520 раз больше, чем у трова-, мокси-, гати- или ципрофлоксацина. В отношении грамотрицательных бактерий *E. coli* и *K. pneumoniae* эти хинолоны проявили активность, сравнимую с трова- и ципрофлоксацином. Что касается влияния заместителя в положении 6, то фторзамещенные более активны, чем дефторированные аналоги. Проведены токсикологические исследования и показано, что наименьшей внутривенной токсичностью единственной дозы

Таблица 1.7

Антибактериальная активность (МИС, мкг/мл) соединений **1.227–1.231** и некоторых известных фторхинолонов

Соединение	<i>S. aureus</i> FDA 209-P	<i>S. pneumoniae</i> J-24	<i>E. faecalis</i> ATCC19433	<i>E. coli</i> NIHJ	<i>K. pneumoniae</i> type II	<i>P. aeruginosa</i> PAO1
1.227	≤ 0,003	≤ 0,003	0,012	≤ 0,003	0,012	0,2
1.228	≤ 0,003	≤ 0,003	0,025	≤ 0,003	0,012	0,2
1.229	≤ 0,003	≤ 0,003	0,025	≤ 0,003	0,025	0,39
1.230	≤ 0,003	0,006	0,025	≤ 0,003	0,05	0,39
1.231	≤ 0,003	0,006	0,05	0,006	0,05	0,39
1.232	≤ 0,003	0,006	0,05	0,012	0,05	0,39
TVFX ^a	0,013	0,05	0,2	≤ 0,003	0,025	0,2
MFLX ^a	0,013	0,025	0,2	0,006	0,05	0,78
GFLX ^a	0,05	0,2	0,39	0,006	0,05	0,78
CPFX ^a	0,05	0,39	0,78	≤ 0,003	0,025	0,05

^a TVFX — тровафлоксацин, MFLX — моксифлоксацин, GFLX — гатифлоксацин, CPFX — ципрофлоксацин

и лучшими фармакокинетическими данными обладает хинолон **1.230**. Этот хинолон проявил близкую или более высокую антибактериальную активность в сравнении с другими тестируемыми фторхинолонами или другими препаратами в отношении клинически изолированных грамположительных бактерий, резистентных к одному или многим антибактериальным агентам. Хинолон **1.230** был отобран для дальнейших испытаний как перспективный препарат для лечения инфекций, вызванных мультилекарственно-резистентными грамположительными бактериями.

Норфлоксацин и пефлоксацин, содержащие в положении 6 изотоп фтора, получены обменом ¹⁸F/¹⁹F в 7-хлорзамещенном интермедиате и последующим замещением атома хлора на пиперазин или 1-метилпиперазин [287].

Фотохимическое превращение норфлоксацина и 7-пиперазинил-1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты в соответствующие 6-гидроксипроизводные изучено в работе [288].

1.2.7. Модификация положения С(7). Наибольшее число публикаций касается модификации 7-положения молекулы фторхинолона. Это обусловлено тем, что атом галогена у С(7) достаточно легко вступает в реакции с N-, S-, O- и C-нуклеофилами, что позволяет широко

варьировать структуру хинолонов. Большое внимание исследователей уделяется подбору оптимальных условий нуклеофильного замещения атомов хлора или фтора в этом положении [289–294].

Хинолоны, содержащие в 7-положении малый или линейный заместители, такие как H, OH, OEt, COOH, Cl, Me, NH₂, NHR, NHC₃H₅(ц), NHNH₂, SCH₂CH₂NH₂ и др., обладают слабой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов и практически не активны в отношении отрицательных [193, 295–297]. 7-Аза-аналоги 6-фторхинолон-3-карбоновой кислоты — 1,7-нафтиридины также не показали высокой антибактериальной активности [298].

Почти все практически важные фторхинолоны содержат в 7-положении связь C–N, а наиболее распространенными заместителями являются циклоалкилимины. Уже первые представители содержали у C(7) пиперазин (норфлоксацин, цiproфлоксацин), 4-метилпиперазин (пefлоксацин), 2-метилпиперазин (*ломефлоксацин*) и обладали значительно более широким спектром антибактериальной активности, чем не содержащие остаток пиперазина аналоги — налидиксовая и оксолиниевая кислоты [299–301].

Растворы калиевых солей 1-циклопропилпроизводных 6-фторхинолонкарбоновых кислот, содержащих в положении 7 остатки 1-метилпиперазина и 4-этилпиперазина-1, используют для инъекций [302]. Соли норфлоксацина с галактуроновой, аспарагиновой, глюконовой или глутаминовой кислотой пригодны для парентерального применения [303].

Для введения в положение 7 фторхинолона остатка пиперазина проводят реакцию 7-хлорхинолона с N-алкоксикарбонилпиперазином в высококипящем диполярном апротонном растворителе, затем осуществляют гидролиз алкоксикарбонильной группировки [304]. Этот способ успешно используется в синтезе цiproфлоксацина — предварительно синтезируют 1-циклопропил-7-[4-(этоксикарбонил)-1-пиперазинил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновую кислоту, затем проводят гидролиз водным раствором КОН с образованием цiproфлоксацина [305]. Известны также случаи использования бордиацетатных комплексов фторхинолонов для введения остатка пиперазина [306].

Альтернативным способом получения 7-пиперазиноксинолонов является реакция 7-галогенозамещенного 6-фторхинолона с силилпиперазином в присутствии четвертичных аммонийных солей [307]. Триметилсилиловые эфиры фторхинолонкарбоновых кислот также используются для облегчения введения метилпиперазинового заместителя [308].

Для введения в положение 7 1-этил-6-фторхинолин-3-карбоновой кислоты остатка 4-метилпиперазина получают борди-(пропионилоксо)ангидрид хинолонкарбоновой кислоты, обрабатывают его 4-метилпиперазином в ДМСО при температуре 110 °С, гидроксидом натрия и соляной кислотой, затем получают метансульфонат [309].

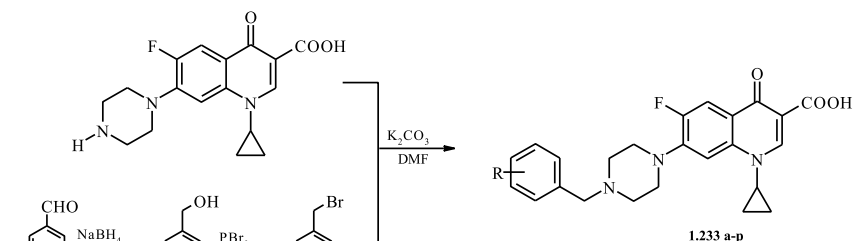
Широко распространены фторхинолоны, содержащие в положении 7 остаток 3-метилпиперазина, такие как ломефлоксацин и темафлоксацин [310–313]. В синтезе гатифлоксацина для введения 3-метил-1-пиперазинного остатка в положение 7 1-циклопропил-6,7-дифтор-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту предложено нагревать с амином в ДМСО в атмосфере азота при 55 °С в течение 24 ч [314]. Для замещения атома F(7) в этиловом эфире 1-этил-6,7,8-трифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты на остаток 3-метилпиперазина оптимальными условиями оказалось нагревание с 2-метилпиперазином в присутствии пиридина при 60–70 °С [315]. В патенте [316] предложен метод синтеза 7-(3-метил-1-пиперазинил)замещенных хинолонов проведением реакции 7-галогенпроизводного с амином в воде с добавлением карбоната калия при 90–95 °С в течение не менее 10 часов.

1-Циклопропил-6-фтор-8-метокси-7-(3,5-диметил-1-пиперазинил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота перспективна для профилактики и лечения инфекционных заболеваний у теплокровных животных [317].

Нагреванием 6-хлор-8-фтор-7-пиперазинил-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты в ДМФА с йодистым этилом, галоидным аллилом или галоидным 2-оксиэтилом в присутствии триэтиламина получены 7-(4-этил-, 4-аллил и 2-оксиэтил-1-пиперазинильные) производные [318, 319].

Введение в пиперазиновый фрагмент такого заместителя, как алкоксизамещенный бензил, привело к значительному увеличению липофильности синтезированных по схеме 1.53 новых производных ципрофлоксацина **1.233 а–р** [320].

Схема 1.53



R: 2',5'-диметокси (**а**), 4',5'-диметокси-2'-нитро (**б**), 4',5'-метилendioкси-2'-нитро (**в**), 2'-бромо-4',5'-диметокси (**г**), 3',4'-этиленedioкси (**д**), 4'-метокси (**е**), 3',5'-диметокси (**ж**), 2',3'-диметокси (**з**), 3',4'-диметокси (**и**), 2'-хлоро-3',4'-диметокси (**к**), 3',4'-метилendioкси (**л**), 2',3',4'-триметокси (**м**), 3',4',5'-триметокси (**н**), 4'-бензилокси (**о**), 4'-бензилокси-3'-метокси (**п**), H (**р**)

Авторы разработали удобный метод, обеспечивающий проведение всех процессов (восстановление альдегидов боргидридом натрия

до соответствующих спиртов, замещение гидроксигруппы на бром и конденсация бромметиларенов с цiproфлоксацином) в одном реакторе. Выход соединений **1.233 а–р** составил 27–63 %. Структура одного из них (**1.233 л**) подтверждена методом PCA (рис. 1.5).

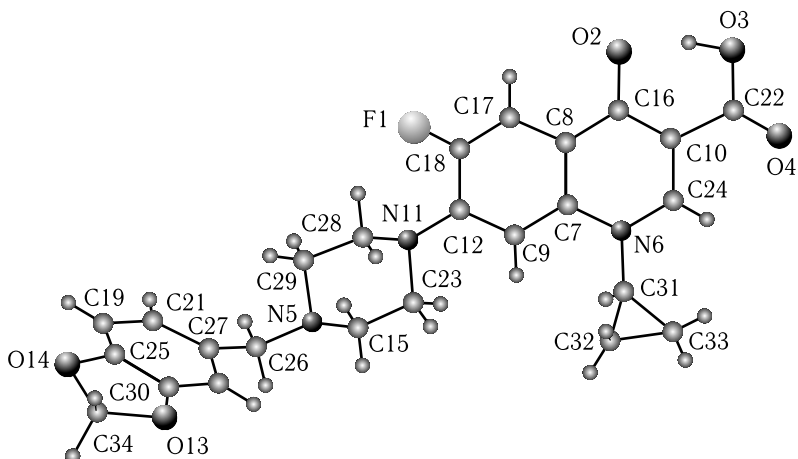


Рис. 1.5. Данные PCA фторхинолона **1.233 л**

Изучена антибактериальная и противотуберкулезная активность полученных производных цiproфлоксацина в отношении большого ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий [320]. Результаты показали, что соединение **1.233 е** имеет хорошую активность *in vitro* против всех грамположительных бактерий, включая метициллин-резистентные (MICs: 0,06–32 мкг/мл), которая в 2–8 раз превышает активность цiproфлоксацина, а также активен в отношении *M. tuberculosis* (MIC 1 мкг/мл).

Реакцией 7-пиперазинилхинолона с диэтилсульфатом, этио-*n*-толуолсульфонатом или триэтилфосфатом в инертном растворителе при 25–150 °С также получены хинолонкарбоновые кислоты, содержащие замещенный по положению 4 пиперазиновый заместитель [321].

При обработке норфлоксацина водным CH₂O в смеси метанол–хлористый метилен (1 : 1) был получен N(4')-гидроксиметилнорфлоксацин, являющийся пролекарством, которое быстро гидролизуетс до норфлоксацина при pH 4,0–7,4 и сравнительно медленно гидролизуетс при щелочных значениях pH [322].

Реакцией 7-пиперазинильного производного фторхинолона с 2,3-циклогексиденглицеральдегидом получено 7-[4-(2,3-дигидроксипропил)-1-пиперазинильное] производное; осуществлена реакция 7,8-дифтор-6-хлорхинолона с 2-пиперазином, модификация 7-пиперазинильного остатка введением в его положение 4 бензоилметильного фрагмента (реакция с хлорацетофеноном) и формильного фрагмента

(реакция с ангидридом муравьиной кислоты) [318]. Полученные в результате такой модификации производные обладают высокой активностью в отношении стафилококков, стрептококков, пневмококков, клебсиелл, протеев, *Pseudomonas*, а также *M. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *M. leprae* и атипичных микобактерий. Препараты могут быть использованы для лечения сепсиса, отита, фарингита, пневмонии, перитонита, пиелонефрита, цистита, эндокардита, бронхита, артрита и других инфекционных заболеваний.

N(4')-Гидроксиэтилпиперазин-1-циклопропил-8-метокси-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота получена кипячением смеси 6,7-дифторхинолона, 1-(2-гидроксиэтил)пиперазина и трибутилбората в ацетонитриле в течение 5 ч [323].

Введение 2-винилпиперазина в положение 7 1-циклопропил-6,7-дифтор-8-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты описано в патенте [324]. Синтез фторхинолонов, содержащих в положении 7 2- или 3-(цианометил)пиперазинильный остаток, представлен в работе [325]. Фторхинолоны, содержащие в положении 7 4-гидроксипиперазинильный остаток, обладают высокой антибактериальной активностью и лучшими токсикологическими свойствами, чем их дезоксианалоги [326].

В серии пиперазинильных производных важное значение имеет заместитель в пиперазиновой части молекулы. Так, 4-метил(этил)замещенные производные, как правило, более активны [246, 327]. На уровень активности оказывает влияние и положение метильной группы в пиперазине, в том числе пространственное, о чем свидетельствуют данные для производных 1,8-нафтиридинкарбоновых кислот (табл. 1.8) [328].

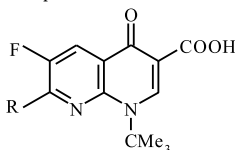
Серия *R*- и *S*-энантиомеров 7-(3-метилпиперазин-1-ил)хинолоновых производных была синтезирована, исходя из (*R*)- и (*S*)-*трет*-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилатов [329]. Изучение антибактериальной активности полученных соединений в отношении 14 видов бактерий показало, что в целом влияние пространственного фактора неоднозначно, однако наблюдалось различие в активности *R*- и *S*-энантиомеров в 2–64 раза в 52 % случаев.

6-Фтор-7-(*гем*-дизамещенные пиперазинил)хинолоны менее активны, чем монозамещенные пиперазиновые производные [330]. Введение в 4 положение таких заместителей, как 3-оксиэтил, 3-фторэтил, 3-дифторэтил, дезактивирует молекулу фторхинолона, особенно в отношении *P. aeruginosa* [100].

Влияние второго гетероатома в пиперазине неоднозначно. Так, замена в пиперазине N(4) на O, S или CH₂-фрагменты в аналогах амифлоксацина приводит к снижению активности *in vitro* и *in vivo* [80], однако замена пиперазильного заместителя в норфлоксацине на тиоморфолиновый значительно повышает активность против грамположительных бактерий [331]. Высокой активностью

Таблица 1.8

Антибактериальная активность 7-R-производных
1,8-нафтиридинкарбоновых кислот (MIC, мкг/мл)

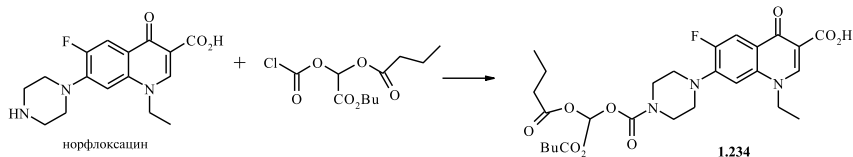


R	<i>S. aureus</i> A9537	<i>E. coli</i> 15119	<i>P. aeruginosa</i> 9843
Пиперазин-1-ил	0,25	0,06	1
4-Метил-пиперазин-1-ил	0,5	0,06	1
3-Метил-пиперазин-1-ил	0,13	0,5	8
3,4-Диметил-пиперазин-1-ил	0,5	0,06	4
2-Метил-пиперазин-1-ил (<i>R</i>)	0,13	0,03	8
2-Метил-пиперазин-1-ил (<i>S</i>)	0,06	0,03	2
2,5-Диметил-пиперазин-1-ил (<i>транс</i>)	1	0,13	8

против *S. aureus* обладают также 7-(3-аминоморфолин-1-ил) и 7-[3-(или 4)-аминометилпиперидин-1-ил]-производные [103, 328]. 7-Морфолини-1-ил- и 7-аминоморфолин-1-ил-замещенные 6,8-дифтор-1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновой кислоты проявляют более высокую активность против *S. aureus*, чем офлоксацин и цiproфлоксацин [332] (табл. 1.9).

Многочисленные исследования направлены на синтез фторхинолонов, содержащих различно замещенные пиперазинильные заместители. Так, с целью улучшения транспорта препарата через биологические барьеры синтезировано производное норфлоксацина **1.234** (схема 1.54) [333].

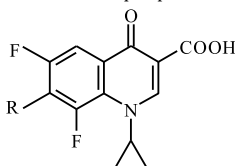
Схема 1.54



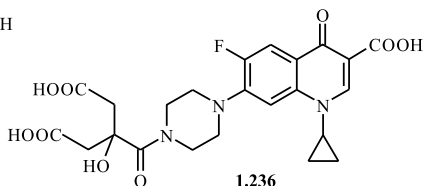
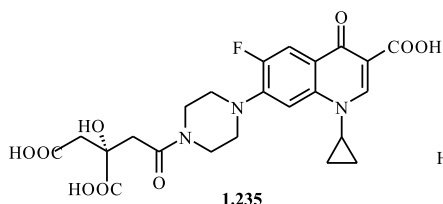
Для выяснения механизма действия фторхинолонов на клеточном уровне синтезированы два региоизомерные цитрат-функционализированные производные цiproфлоксацина **1.235–1.236** [334].

Таблица 1.9

Активность 7-R-производных фторхинолонов (MIC, мкг/мл)



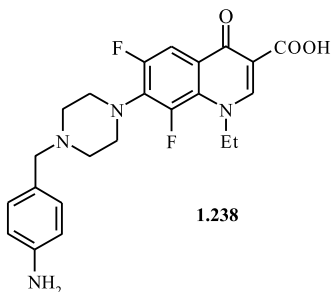
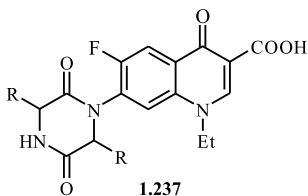
R	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Пиперазин-1-ил	0,10	0,006	0,10
Пиперидин-1-ил	0,78	3,13	50
Морфолин-1-ил	0,025	0,10	0,78
3-Аминморфолин-1-ил	0,025	0,10	0,78
3-Метиламинморфолин-1-ил	0,025	0,10	3,13
3-Ацетиламинморфолин-1-ил	0,20	1,56	12,5



Некоторые ацильные производные ломефлоксацина превосходят его по антибактериальной активности [335]. Обработка 7-пиперазинохинолона 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом и последующее действие на интермедиат аммиака приводит к образованию 7-(4-тиокарбамоилпиперазино)хинолона [336]. Введение спиропиперазиновой группировки в положение 7 1-циклопропилзамещенных фторхинолонов описано в патенте [337].

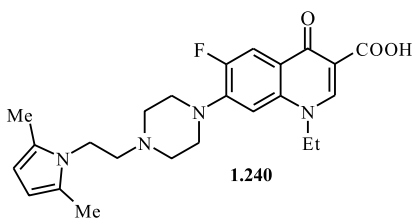
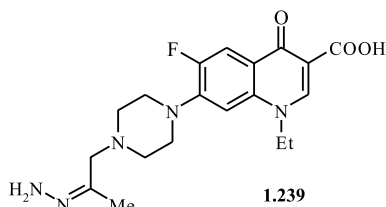
Высокой антимикробной активностью обладают производные фторхинолонов, содержащие в положении 7 остатки пиперазиндиона **1.237** [338]. 6,8-Дифтор-1-этил-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновая кислота, содержащая при С(7) остаток пиперазина, замещенного по 4-положению *n*-аминобензильным фрагментом **1.238**, получена каталитическим гидрированием соответствующего нитропроизводного и показала активность к грамположительным и грамотрицательным бактериям [339].

Синтезированы аналоги ципрофлоксацина и норфлоксацина, содержащие 2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтильную группу в пиперазиновом кольце, такие производные по активности превосходят



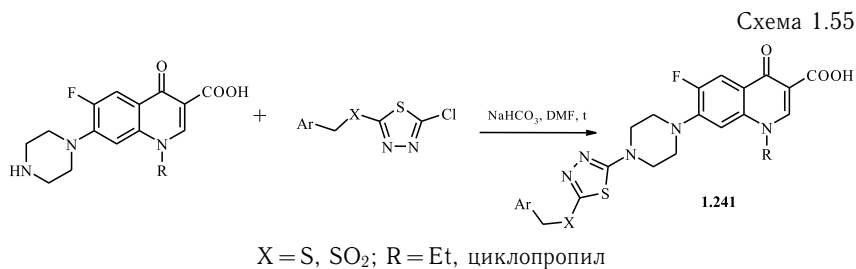
соответствующие оксимы [340]. Алкилированием цiproфлоксацина действием $[^{11}\text{C}]$ -метилйодида при 120°C в течение 5 мин получен N(4')- $[^{11}\text{C}]$ -метилципрофлоксацин, используемый для томографических исследований [341].

Производное **1.239**, полученное реакцией 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-[4-(2-оксипропил)-1-пиперазинил]хинолин-3-карбоновой кислоты с гидразином в метаноле, обладает антибактериальной активностью [342]. Аналог норфлоксацина **1.240** получен замещением атома фтора в 1-этил-6,7-дифтор-4-хинолонкарбоновой кислоте на производное пиперазина [343].



Введение арильных и гетерильных фрагментов в положение 4 пиперазинового заместителя также часто используется для модификации фторхинолонов. Синтез фторхинолонов, содержащих в положении 7 остатки (2,6-диаминопиримидин-4-ил)пиперазина и (4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-ил)пиперазина, описан в патенте [344]. В условиях реакции Шатен-Баумана синтезированы 1-замещенные 6-фтор-7-(1-(4-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетил)пиперазинил))-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновые кислоты [345]. Синтез других 2-тиазолилпиперазинзамещенных фторхинолонов реакцией amino-дефторирования приведен в патенте [346].

Ряд N-(5-бензилтио-1,3,4-тиадиазол-2-ил)- и N-(5-бензилсульфонил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)производных 7-пиперазиноквинолонов **1.241** получен реакцией норфлоксацина или цiproфлоксацина с бензилтио-или бензилсульфонил-1,3,4-тиадиазолилхлоридом (схема 1.55) [347].



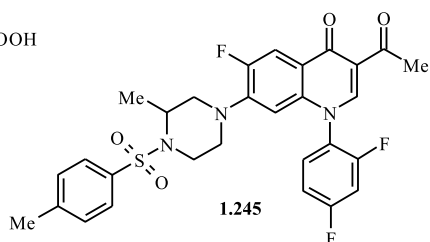
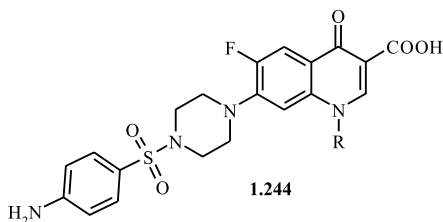
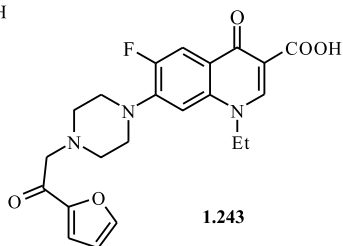
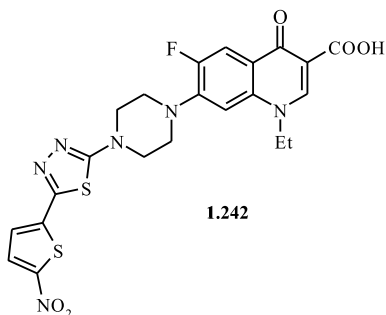
N-[5-(5-Нитро-2-тиенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазинильный аналог норфлоксацина **1.242** обладает высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов (MIC = 0,008–0,015 мкг/мл) [348]. Введение 2-(2-фурил)оксоэтильной, 2-гидроксиимино-2-(2-фурил)этильной, 2-(2-фурил)-2-метоксииминоэтильной и 2-(2-фурил)-2-фенилметоксииминоэтильной группировок в пиперазиновое кольцо норфлоксацина и цiproфлоксацина приводит к высокоактивным антибактериальным препаратам (например, соединение **1.243**) [349].

Важнейшим направлением модификации фторхинолонов является введение фармакофорных группировок в положение 4 пиперазинового фрагмента. Так был синтезирован ряд фторхинолонов **1.244**, содержащих фрагмент *n*-аминосulфо-кислоты в положении 4 пиперазинового цикла [350–352]. Соединение **1.245** представляет собой модифицированный темафлоксацин [353].

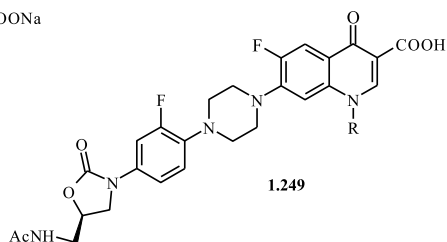
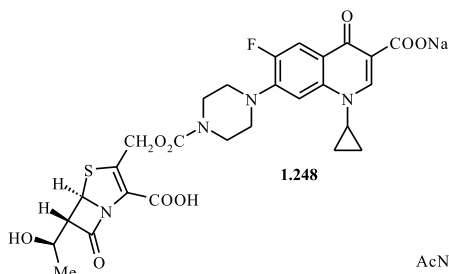
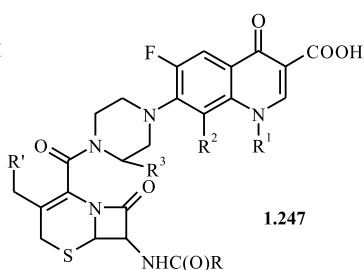
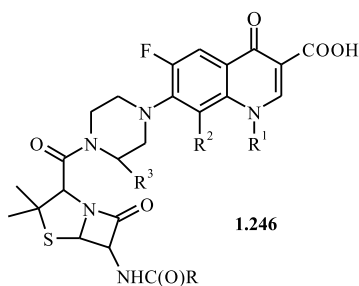
Широким спектром и высоким уровнем антибактериального действия, в том числе и против резистентных к β -лактамам штаммам, обладают гибридные производные фторхинолонов [354]. Синтезированы антибактериальные препараты **1.246–1.248**, сочетающие фрагмент пенициллина или цефалоспорины и норфлоксацин или цiproфлоксацин [355, 356]. Например, соединение (**1.246**, R = бензил, R¹ = Et, R² = R³ = H) получено взаимодействием натриевой соли пенициллина G с норфлоксацином в дихлорметане в присутствии N-метилморфолина при температуре от –10 °C до +15 °C [357].

Введение оксазолидинонового фрагмента (соединения **1.249**) придает активность к цiproфлоксацин-резистентным штаммам *S. aureus* и *E. faecium* [358–360]. Соединения (**1.249**, R = Et, циклопропил) синтезированы кипячением N-[[3-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-2-оксооксазолидин-5-(S)-ил]метил]ацетамида с диацетоксиборатным комплексом 7-хлор-1-R-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты в ацетонитриле в присутствии триэтиламина в течение 16 ч; 7-замещенный комплекс превращен в карбоновую кислоту **1.249** выдерживанием в 1N NaOH при комнатной температуре [361, 362].

Другой тип гибридных антибактериальных средств представляют соединения **1.250–1.251**, сочетающие в структуре фрагменты фторхинолонов и урацилов. При выдерживании норфлоксацина

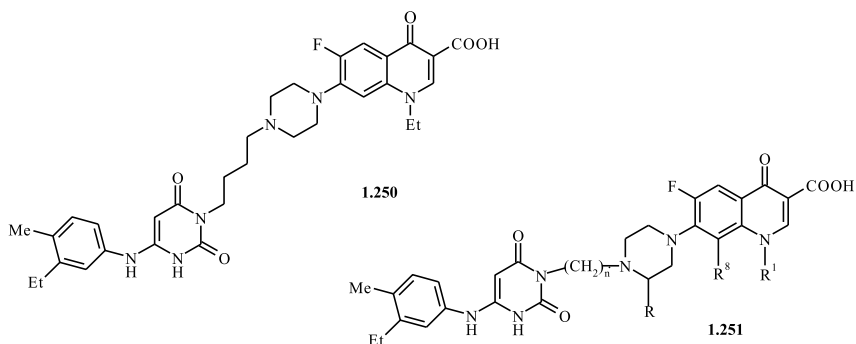


R = Et, циклопропил



с 3-(4-йодбутил)-6-(3-этил-4-метиланилино)урацилом в ДМФА в присутствии карбоната калия при комнатной температуре в течение 1 суток образуется соединение **1.250** [363]. Более широкий

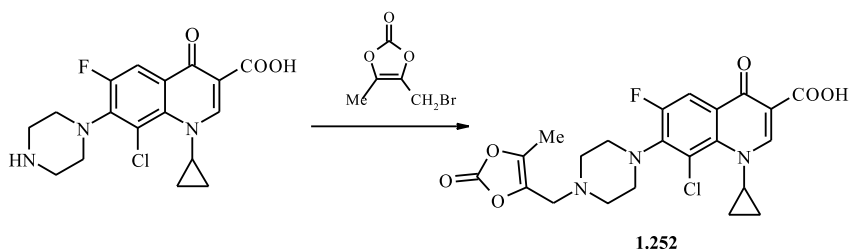
ряд соединений, в которых варьируются заместители R, R¹, R⁸, синтезирован и исследован в работе [364]. Соединения **1.250–1.251** активны в отношении широкого ряда микроорганизмов, в том числе резистентных к ряду антибиотиков штаммов *S. aureus*, ингибируют и полимеразу ППС, и бактериальную топоизомеразу II [364, 365].



1.251: R = H, Me, CH₂OH; R¹ = Et, *u*-Pr, 4-FC₆H₄, 2,4-F₂C₆H₃; R⁸ = H, F

1-Циклопропил-1,4-дигидро-4-оксо-7-[4-(2-оксо-1,3-диоксол-4-ил-метил)-1-пиперазинил]-3-хинолинкарбоновые кислоты **1.252** активны в отношении энтеробактерий, резистентных к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, сульфаниламидам и тетрациклинам, микобактериям туберкулеза, к различным грамотрицательным бактериям [366]. Соединения **1.252** получают нагреванием ципрофлоксацина с 4-галометил-5-метил-1,3-диоксол-2-оном в ДМФА, ДМСО или ацетонитриле в присутствии карбоната натрия или органического основания (схема 1.56) [367].

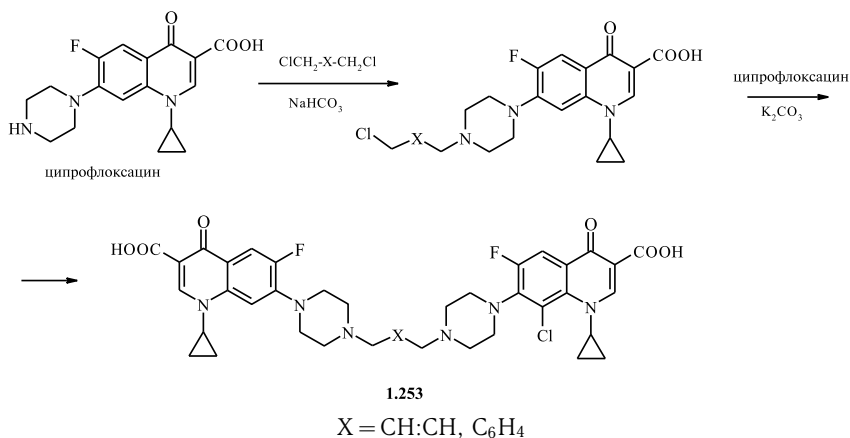
Схема 1.56



Димеры ципрофлоксацина **1.253**, активные в отношении лекарственно-устойчивых форм *S. aureus*, синтезированы по схеме 1.57 [368].

Бигуанидиновый аналог димера **1.253** получен действием гексаметилен-бис(цианогуанидина) на 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)хинолин-3-карбоновую кислоту [369].

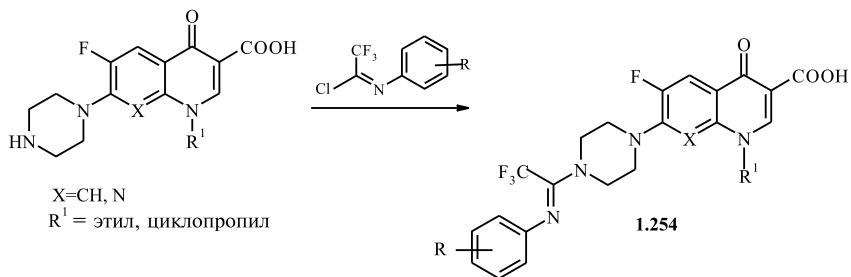
Схема 1.57



1,4-Бис(1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-карбокси-7-хиолинил)-пиперазин описан в патенте [370].

7-(N-Арил-2,2,2-трифторацетимидоил)пиперазинилпроизводные фторхинолонов **1.254** получены с хорошим выходом реакцией норфлоксацина или ципрофлоксацина с N-замещенными трифторацетимидоилхлоридами и карбонатом калия при кипячении в ДМФА в течение 18–20 ч (схема 1.58) [371]. Два соединения ($R = 4\text{-Me}$ и $2\text{-CF}_3, 5\text{-Cl}$) показали высокую антибактериальную активность и отобраны для дальнейших исследований.

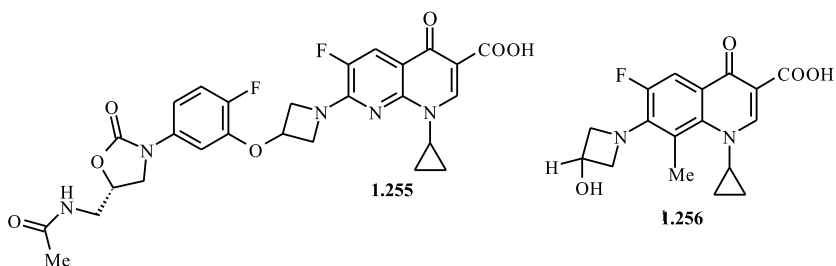
Схема 1.58



Высокоактивными антибактериальными средствами являются 7-азетидинил-замещенные фторхинолоны [372–374]. Описан синтез и дан анализ взаимосвязи «структура — антибактериальная активность» для серии более 80 фторхинолонов, содержащих в 7-положении азетидиновый цикл [375]. Детально изучено влияние природы заместителей в положениях 1 и 8, а также группировок в положении 3 азетидинового остатка на антибактериальную активность. Практически все соединения, за исключением карбоксиазетидинового производного,

обладали широким спектром и высоким уровнем активности *in vitro* и *in vivo*, что стимулировало дальнейшие исследования в ряду 7-азетидинилзамещенных фторхинолонов.

Соединение **1.255**, обладающее высокой активностью в отношении нескольких штаммов *B. anthracis* (МИК < 0,03 мкг/мл), синтезировано нагреванием N-[[[(5S)-3-[4-(азетидин-3-илокси)-3-фторфенил]-2-оксазолидин-5-ил]-метил]ацетамида с 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислотой в N-метил-2-пирролидоне в присутствии (Me)₃SiCl и триэтиламина при микроволновом излучении при 150 °C в течение 7 мин [375]. Производное **1.256** получено из дифторборатного комплекса 1-циклопропил-8-метилхинолинкарбоновой кислоты и 3-гидроксиазетидина [377].



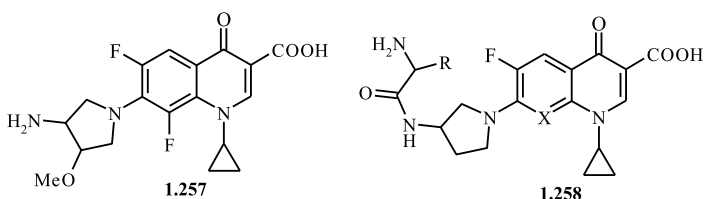
Синтезирована 5-амино-7-[(*R*)-2-аминометил-1-азетидинил]-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота [378]. В ряду азетидинилзамещенных фторхинолонов хорошо зарекомендовали себя *транс*-3-амино-2-метил-1-азетидинильные производные [379–381]. 7-Азетидинил-5-гидрокси-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксонафтиридин-3-карбоновые кислоты обладают хорошими фармакокинетическими характеристиками [273].

Большая группа высокоактивных фторхинолонов содержит пирролидиновый заместитель в положении 7 [382], причем значительное внимание уделяется синтезу фторхинолонов с 3-амино- или 3-аминометилпирролидинильным заместителем [383–399]. Эти соединения, как правило, обладают значительно более высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов и сравнимой с пиперазиновыми производными в отношении грамотрицательных бактерий [118, 400–405].

Для введения аминопирролидинового фрагмента в положение 7 фторхинолонкарбоновой кислоты (например, соединение **1.257**) осуществляют реакцию 7-фторпроизводного с 3-*трет*-бутоксикарбонил-аминопирролидином в ацетонитриле в присутствии DBU, затем защиту снимают кипячением в смеси концентрированной соляной кислоты и метанола [406]. Соединение **1.257** активно в отношении *E. coli*,

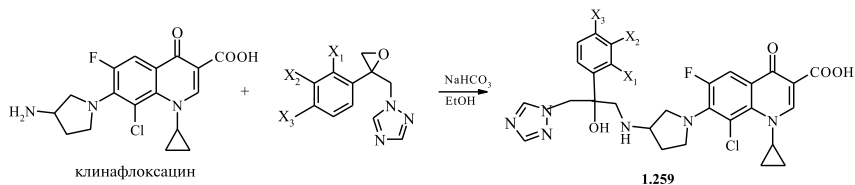
P. vulgaris, *M. morganii*, *S. aureus*, *E. faecalis* (MIC соответственно <0,015, <0,015, 0,06 и 0,125 мг/л) [407, 408]. Фторхинолоны, содержащие в положении 7 остаток 3-амино-4-метиленипирролидина, проявляют высокую активность к *S. aureus* и *E. coli* 7437 [409].

Цвиттерийонный характер фторхинолонов, содержащих в 7-положении NH-фрагмент, резко снижает их водорастворимость (<0,2 мкг/мл). В то же время растворимость в воде при физиологических значениях pH — одно из требований для парентерального введения лекарственного препарата. Водорастворимые формы фторхинолонов были получены синтезом их солей с кислотами, а также путем химической модификации молекулы — введением в пирролидиновый цикл аминокислотных остатков [402]. Кроме того, наличие α -аминокислот в заместителе, находящемся в положении 7, значительно увеличивает и активность *in vivo* при пероральном или подкожном введении (производные **1.258**) [410]. Для введения остатка L-аланина осуществляют взаимодействие 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты с 1,1-диметилэтиловым эфиром [1-метил-2-оксо-2-[(3-пирролидинил)амино]этил]карбаминовой кислоты, полученным из *трет*-бутоксикарбониламино-L-аланина.



Модификацией 7-аминопирролидинового фрагмента фторхинолона синтезированы новые клинафлоксацин-триазольные гибриды **1.259** (схема 1.59) как новый тип антибактериальных и противогрибковых агентов [411].

Схема 1.59



$X_1, X_2, X_3 = \text{H, Cl, F, Me}$

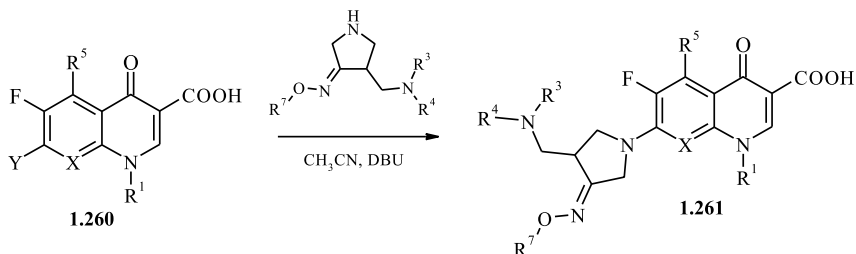
Проведенный скрининг соединений **1.259** на антибактериальную активность против 4 грамположительных и 4 граммотрицательных микроорганизмов и двух видов грибов показал, что большинство

соединений обладает широким спектром действия и имеет низкие значения МИС (0,25–2 мкг/мл). По активности эти гибридные соединения сравнимы или более эффективны, чем исходный фторхинолон — клинафлоксацин и противогрибковый препарат флюконазол. Следует отметить, что некоторые из них проявили более высокую активность по сравнению с клинафлоксацином и в отношении метициллин-резистентных *S. aureus*.

Высокой антибактериальной активностью обладают 1-циклопропил-содержащие карбоновые кислоты, имеющие в положении 7 1-метиламиноэтильную или (1-амино-1-метил)этильную группировки в положении 3 пирролидинового цикла [406], а также 3-(2-цианометиламино)пирролин-1-ильный фрагмент [412].

Кроме аминоалкильных в пирролидиновый цикл были введены и другие заместители: О, ОН, ОМе. Синтез производных, содержащих алкилоксимный заместитель в положении 4 и аминотимильный заместитель в положении 3 пирролидинового цикла **1.261** представлен на схеме 1.60. Фторхинолоны **1.261** обладают высокой антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе метициллин-устойчивого штамма *S. aureus* (MRSA) [413-419].

Схема 1.60

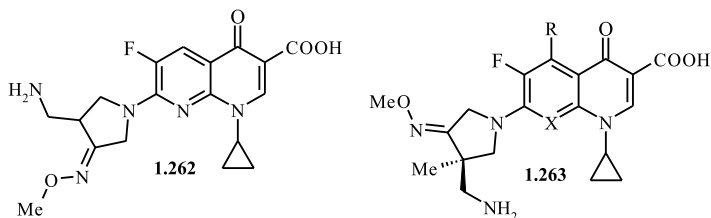


$R^1 = \text{Et}$, циклопропил, 2,4-дифторфенил; $X = \text{CF}$, CCl , CH , N , COMe ; $Y = \text{F}$, Cl ; $R^5 = \text{H}$, NH_2 ; $R^7 = \text{H}$, Me , Et , пропил, изопропил, t -бутил, бензил

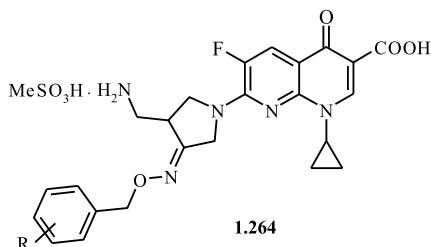
В синтезе гемифлоксацина **1.262** свободную аминогруппу предварительно защищают образованием основания Шиффа с карбонильным соединением $R^1\text{C(O)}R^2$ (R^1 , $R^2 = \text{H}$, алкил, циклоалкил, Ar) [420]. Соединения **1.263**, имеющие оптически активный центр в пирролидиновом кольце и метилоксимную группу, обладают высокой антибактериальной активностью и хорошим фармакокинетическим профилем [421, 422].

Введение замещенной бензилоксимной группировки вместо метилоксимной в структуру гемифлоксацина привело к значительному увеличению липофильности фторхинолонов **1.264** [423].

Изучение антибактериальной активности полученных производных **1.264** показало, что большинство из них проявило значительную



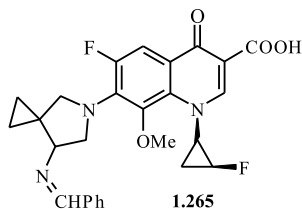
1.263: X = N, R = H (**a**), X = CF, R = NH₂ (**б**)



R: 4'-метокси, 4'-диформетокси-3'-метокси, 2',3'-, 2',4'-, 2',5'-, 2',6'-, 3',4'-диметокси, 3',4'-диметокси-6-фтор(нитро, бром), 2'-хлор-3',4'-диметокси, 4'-бензилокси, 4'-бензилокси-3'-метокси, 2',3',4'-, 3',4',5'-триметокси, 3',4'-метилendioкси, 3',4'-метилendioкси-6'-нитро(хлор), 3',4'-этилендиоки

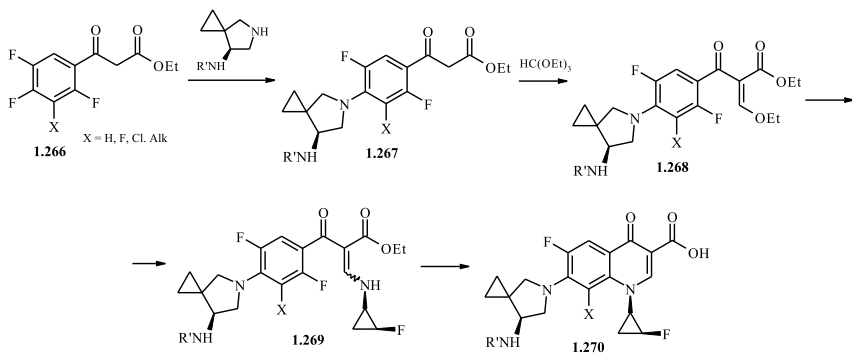
активность против всех тестируемых грамположительных бактерий, включая метициллин-резистентные *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE) (MIC: < 0,008–8 мкг/мл), но они менее активны, чем известные препараты, в отношении грамотрицательных линий. Наиболее активным оказалось соединение **1.264** (R = 2',5'-диметокси) (MIC: < 0,008–4 мкг/мл), которое в 8–2048 и 2–128 раз более эффективно, чем левофлоксацин и гемифлоксацин соответственно против грамположительных бактерий. Более того, его активность против клинических образцов MRSA (MIC₉₀: 1 мкг/мл) в 8 раз больше, чем у гемифлоксацина, и в 2 раза больше, чем у гемифлоксацина и моксифлоксацина в отношении клинических образцов MRSE (MIC₉₀: 4 мкг/мл).

Синтезирован ряд фторхинолонов, содержащих спиропирролидиновые заместители в положении 7. Так, производное **1.265** получено нуклеофильным замещением атома фтора в дифторборатном комплексе 6,7-дифторхинолона на соответствующий пирролидиновый остаток в ДМФА в присутствии триэтиламина [424]. В синтезе спиропирролидиновых хинолонов **1.270** вначале проводят нуклеофильное замещение фтора в дикарбонильном производном **1.266** на остаток (S)-7-амино-5-азаспиро[2,4]гептана, затем осуществляют конденсацию интермедиата **1.267** с ортомуравьиным эфиром, аминирование **1.268** (1R,2S)-2-фторциклопропиламином, циклизацию **1.269** и гидролиз сложноэфирной группы (схема 1.61) [425].



Введение в положение 7 фторхинолона остатка 1-амино-5-азаспиро[2.4]гептана описано в работах [426, 427].

Схема 1.61

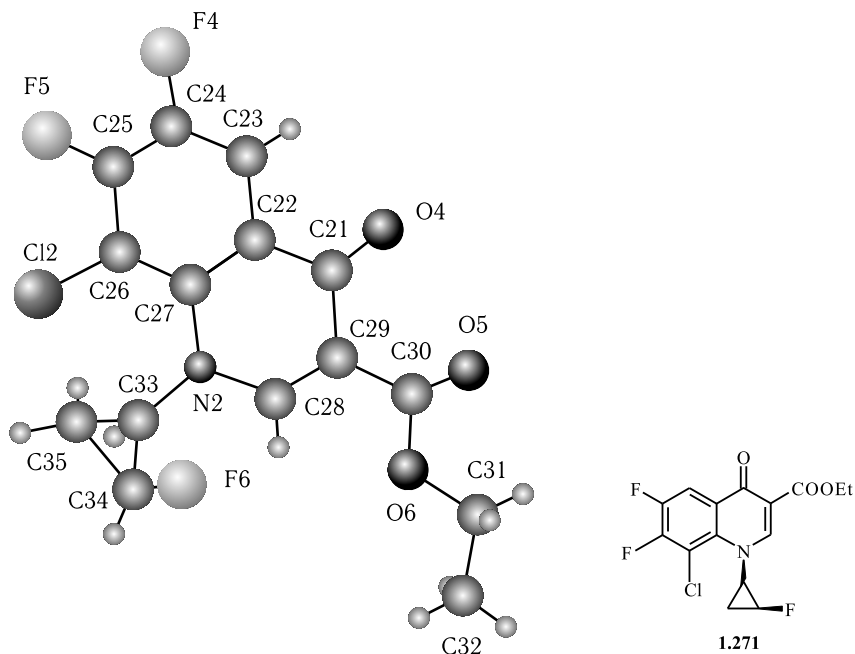


8-Хлор-1-(2-фторциклопропил)фторхинолон, содержащий в положении 7 остаток 1-амино-5-азаспиро[2.4]гептана, получен из незамещенного по положению 8 аналога действием SOCl_2 в CH_2Cl_2 [428].

Эффект хиральности 1-(*цис*-2-фторциклопропила) и 7-(7-амино-5-азаспиро[2.4]гептила) на антибактериальную активность исследован на серии фторхинолонов **1.273**, **1.274**, которые синтезированы нуклеофильным замещением 8-хлор-6,7-дифторхинолонов **1.271** соответствующим 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пирролидином и последующим снятием защиты в производных **1.272** [429]. Абсолютная конфигурация заместителей в положениях 1 и 7 определена методом рентгеноструктурного анализа на примере хинолонов **1.271**, **1.272** (рис. 1.5, 1.6).

Изучение антибактериальной активности фторхинолонов **1.273**, **1.274** показало, что производные 1-[(1*R*,2*S*)-2-фторциклопропил]- и 7-[(7*S*)-амино-5-азаспиро[2.4]гептил]фторхинолонов более активны в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, чем другие стереоизомеры (табл. 1.10).

Наличие спиропирролидинового заместителя у C(7) фторхинолонов приводит к повышению липофильности, что способствует лучшему усвоению после орального применения [337]. Среди таких хинолонов выявлены высокоактивные антибиотики [337, 430–434].

Рис. 1.6. Данные PCA соединения **1.271**

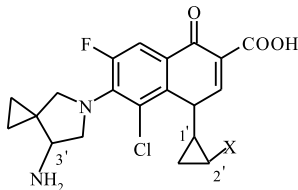
Соединение **1.275**, содержащее аминогруппу в циклопропильном фрагменте спиропирролидина, активно в отношении метициллин-устойчивых штаммов *S. aureus* [435, 436]. Описан синтез изомерных спиропроизводных **1.276** и **1.277** [437, 438], показано, что соединения **1.276** являются антибактериальными агентами широкого спектра действия.

Все большее внимание уделяется синтезам энантиомеров фторхинолонов, содержащих оптически активные производные пирролидина [402–404, 439–443]. Как и в случае N(1)-производных, энантиомеры различаются по активности. Так, для 7-(3-аминопирролидинил)замещенных фторхинолонов активность изменяется в следующем ряду: *S* > *R* > рацемат. В большинстве изученных случаев *цис*-изомеры более активны, чем *транс*. Некоторые закономерности можно проиллюстрировать на примере 1-*трет*-бутил-6-фтор-7-[(3'-амино-4'-метил)пирролидин-1-ил]-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты **1.278**, для которой были синтезированы все 4 энантиомера и изучена их антибактериальная активность (табл. 1.11) [444], а также на примере спарфлоксацина [243].

Введение аминокicloпропильного фрагмента в пирролидиновый остаток в положении 7 позволяет получить соединения, обладающие высокой активностью к *P. aeruginosa* и низкой токсичностью [445–448].

Таблица 1.10

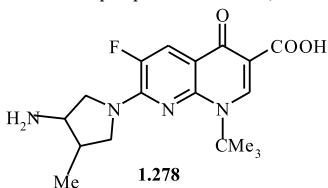
Антибактериальная активность различных энантиомеров
фторхинолонов **1.273**, **1.274** (MIC, мкг/мл)



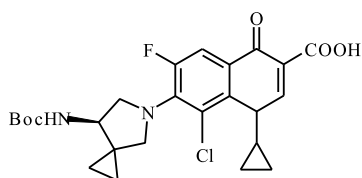
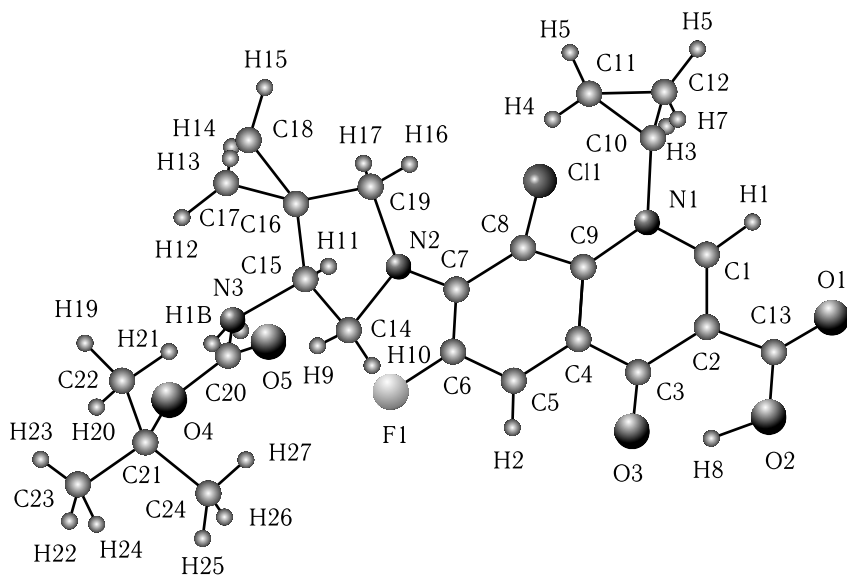
Соед.	X	хираль- ность			<i>S. aureus</i> 209P	<i>S. epi- dermidis</i> 56556	<i>E. coli</i> NIHJ	<i>P. vulgaris</i> 08601	<i>E. cloacae</i> 03400
		1'	2'	3'					
1.273	H			S	0,013	0,025	<0,006	0,006	0,006
1.273	H			R	0,1	0,1	0,05	0,05	0,05
1.274	F	R	S	S	0,013	0,025	<0,006	0,006	0,006
1.274	F	S	R	S	0,025	0,05	0,013	0,013	0,013
1.274	F	R	S	R	0,1	0,1	0,025	0,025	0,025
1.274	F	S	R	R	0,1	0,2	0,05	0,05	0,05

Таблица 1.11

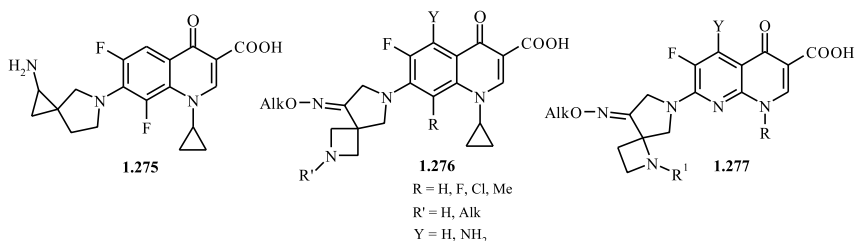
Активность различных энантиомеров
7-пирролидинил фторхинолонов (MIC, мкг/мл)



Соединение	<i>S. aureus</i> 9537	<i>E. coli</i> 15119	<i>P. aeruginosa</i> 9843
1.275a , (3' <i>R</i> , 4' <i>S</i>)	0,015	0,06	2
1.275б , (3' <i>S</i> , 4' <i>R</i>)	0,008	0,015	0,5
1.275в , (3' <i>R</i> , 4' <i>R</i>)	0,015	0,13	1
1.275а , (3' <i>S</i> , 4' <i>S</i>)	0,008	0,03	0,25
ципрофлоксацин	0,06	0,015	0,25

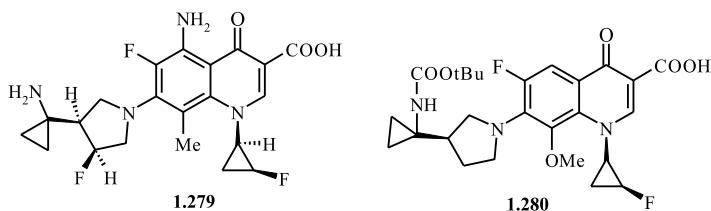


1.272

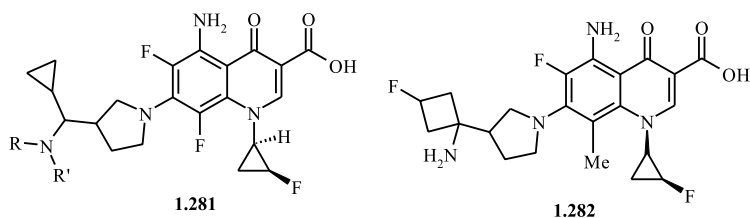
Рис. 1.7. Данные PCA соединения **1.272**

5-Амино-7-[(3*S*,4*R*)-4-(1-аминоциклопроп-1-ил)-3-фтор-1-пирролидинил]-6-фтор-1-((1*R*,2*S*)-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-8-метил-4-оксохинолинкарбоновая кислота **1.279** получена взаимодействием этилового эфира [1-(3*R*,4*S*)-4-фтор-3-пирролидинил]циклопропилкарбаминовой кислоты с 5-амино-6,7-дифтор-1-[(1*R*,2*S*)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-8-метил-4-оксохинолинкарбоновой кислотой [449]. Соединение **1.280** синтезировано взаимодействием

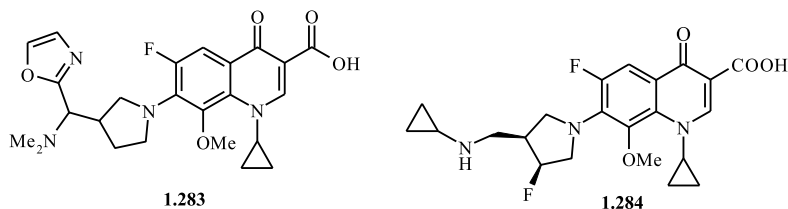
соответствующего 6,7-дифторхинолона с (3*R*)-3-[1-(*трет*-бутоксикарбониламиноциклопропил)пирролидином [450].



Соединение **1.279** и 7-[3-(1-амино-1-циклопропилметил)пирролидин-1-ил]-производное **1.281** превосходят по активности ципрофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, обладают высокой активностью к резистентным грамположительным микроорганизмам [448]. Высокую активность проявляет также циклобутиламино-замещенное производное **1.282** [451].



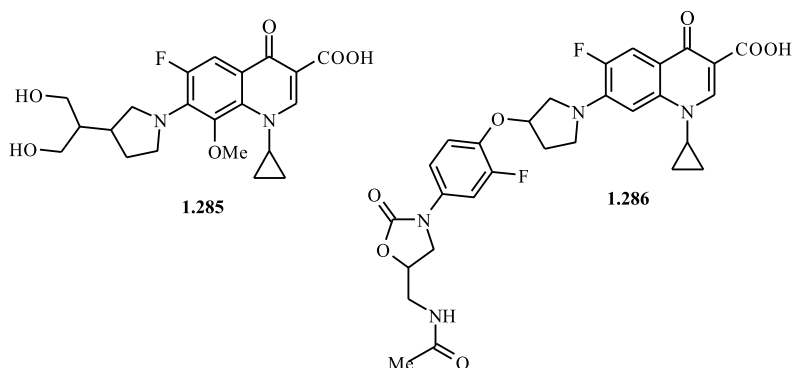
Во многих работах в положение 7 фторхинолона введены аминокетил-замещенные пирролидиновые фрагменты [452–457], а также их гетерилпроизводные, например соединения типа **1.283** [458]. Синтез фторхинолонов, содержащих в положении 7 3-(пиридинил)пирролидиновый остаток, описан в работе [459], а (3*S*)-(1'-метил-1'-аминоэтил)пирролидиновый и (3*R*,1*S*)-3-(1'-аминоэтил)пирролидиновый остатки — в работах [460–462]; 7-[3-аминометил-4-арил-1-пирролидинил]-фторхинолонов — в статье [442]; 7-(3-арилпирролидино)фторхинолонов — в патенте [463].



С точки зрения антибактериальной активности перспективны оптически активные 7-(3-гидрокси-1-пирролидин-1-ил) производные

фторхинолонов [464, 465], а также 3-трифторметилпирролидинилфторхинолоны [466].

Производное **1.284** активно в отношении *S. pneumoniae*, а также резистентных грамположительных бактерий (MRSA, PRSP, VRE) [467]. Соединение **1.285** активно в отношении *H. influenzae* HI-3542, *M. catarrhalis* BC-3531, *E. coli* EC-2549 [468]. Синтез оксазолидинхинолона **1.286** описан в работе [469].



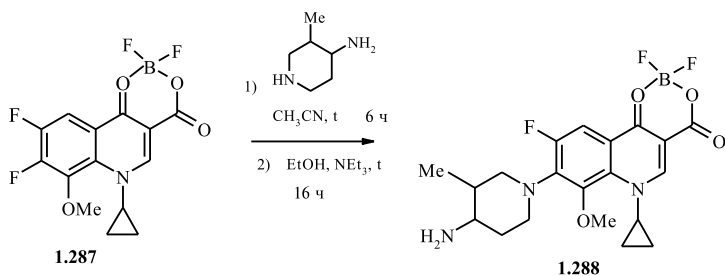
Еще одним циклоиминным заместителем в положении 7 фторхинолонов является замещенный пиперидин [470–473]. Надифлоксацин (II поколение) содержит в положении 7 гидроксипиперидиновую группировку, а балофлоксацин (III поколение) имеет в положении 7 3-метиламинопиперидиновый заместитель [474].

Постоянно проводятся исследования по усовершенствованию реакции замещения галогена в положении 7 1-этил- и 1-циклопропил-6-фторхинолонов на остаток пиперидина. Показано, что замещение на пиперидин можно осуществлять в пиридине при температуре 70–75 °С [475]. Предпринимаются попытки использовать для вышеупомянутой реакции экологически чистые растворители — замещение галогена на пиперидин в синтезе цiproфлоксацина предложено осуществлять в спиртовом растворе при 140 °С в течение 5 ч [476]. Реакция амино-дефторирования с использованием иммобилизованного на полимере Amberlite 900-Cl основания предложена в работе [477]. Осуществлено аминирование 6-фтор-7-галоксинолин-3-карбоновых кислот в условиях микроволнового излучения в ДМСО [478].

Замещение атома фтора в положении 7 на остатки пиперидина и других вторичных аминов эффективно протекает в случае предварительного образования дифторборатного комплекса **1.287** (схема 1.62) [479].

Один из способов получения 7-пиперидинил-1,8-нафтиридинкарбоновых кислот, в том числе эноксацина, заключается в предварительном синтезе 7-сульфинил- или 7-сульфонилпроизводных на основе

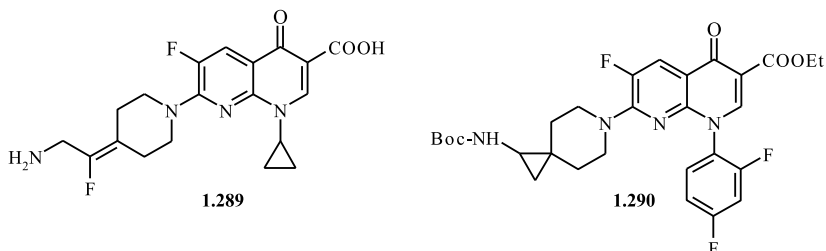
Схема 1.62



2,6-дихлор-5-фторникотиновой кислоты (схема включает циклизацию Дикмана) и последующую реакцию с пиперидином или пирролидином [480].

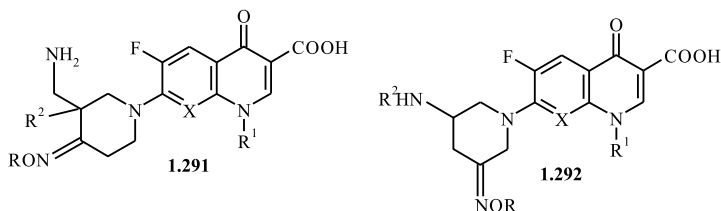
1-Циклопропил-6-фторхинолоны, содержащие в положении 7 (3*S*)-амино-(4*R*)-пиперидинильный остаток, проявляют высокую активность в отношении резистентных штаммов *S. aureus* и *S. pneumoniae* [481]. Антибактериальные агенты, содержащие в положении 7 4-амино- и 4-гидроксипиперидинильный заместитель, 3-аминометил, 4-аминометил- и 3-метиламинопиперидинильный остаток описаны в работах [482–486].

7-Алкилидензамещенное производное нафтиридинкарбоновой кислоты **1.289** синтезировано реакцией 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 4-(2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2*H*-изоиндол-2-ил)-1-фторэтилиден)пиперидином в ацетонитриле [487]. Спиропроизводное нафтиридона **1.290** получено замещением атома Cl(7) [488, 489].



Осуществлен синтез нескольких серий новых 6-фторхинолонов и нафтиридинов, содержащих при C(7) 4-алкоксимино-3-аминометил-3-*N*(метил)пиперидинильный заместитель (соединения **1.291**) или 3-алкоксимино-5-амино(метиламино)пиперидинильный заместитель (соединения **1.292**) [490–492]. Результаты биологических исследований соединений **1.291** показали в ряде случаев высокую активность против всех грамположительных организмов, включая резистентные к фторхинолонам (MICs: 0,125–4 мкг/мл). Среди производных **1.291**

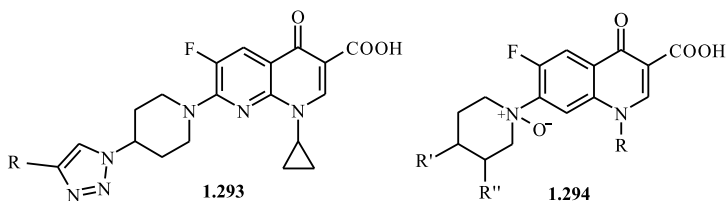
наибольшее внимание привлек фторхинолон ($R = \text{этил}$, $R^1 = \text{циклопропил}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{COMe}$), который оказался в 16–128, 2–32 и 4–8 раз более активен, чем геми-, ципро- и левофлоксацин в отношении фторхинолон-резистентных MSSA, MRSA и MRSE.



1.291–1.292: $R = \text{Me, Et}$; $X = \text{N, CF, COMe}$; $R^2 = \text{H, Me}$

4-Замещенные 4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидины были синтезированы и введены в 1,8-нафтиридиновое кольцо с целью получения новых антибактериальных соединений **1.293** [493]. Среди них фторхинолон, в котором $R = \text{CHO}$, проявил сравнимую с ципрофлоксацином активность против хинолон-чувствительных микроорганизмов, особенно *S. aureus* и *S. epidermidis*.

N-Оксиды **1.294** проявляют высокую активность также в отношении *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 и других микроорганизмов [494–497].

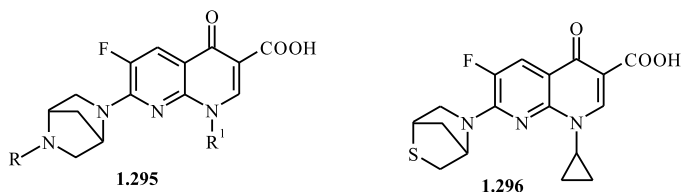


1.294: $R = \text{Et, CH}_2\text{CH}_2\text{F, CH}_2\text{-CH=CH}_2, \text{CH}_2\text{Ar}$; $R' = \text{CH}_2\text{NH}_2, \text{H, CH}_2\text{NHC(O)NHA}_r$, $R'' = \text{H, CH}_2\text{OAlk}$

Осуществлены реакции 7,8-дифтор-6-хлорхинолона с 2-пиперазином, 2,6-диметилморфолином, 4-гидроксипиперидином и модификация 7-пиперизинильного остатка введением в положение 4 бензоилметильного (реакция пиперазинильного производного с хлорацетофеноном) и формильного (реакция с ангидридом муравьиной кислоты) фрагмента. Полученные в результате такой модификации производные обладают высокой активностью в отношении стафилококков, стрептококков, пневмококков, клебсиелл, протеев, *P. aeruginosa*, а также *M. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *M. leprae* и атипичных микобактерий. Препараты могут быть использованы для лечения сепсиса, отита, фарингита, пневмонии, перитонита, пиелонефрита, цистита, эндокардита, бронхита, артрита и других инфекционных заболеваний [318].

Перспективным направлением модификации фторхинолонов является введение мостиковых циклических аминов в положение 7 [498]. Высокую активность проявили производные 7-диазацикло[2.2.1]-гептан-3-хинолонкарбоновой кислоты **1.295** [118, 400, 498–501], в ряду которых получен антибиотик данофлоксацин **1.295б**, рекомендованный в качестве ветеринарного препарата.

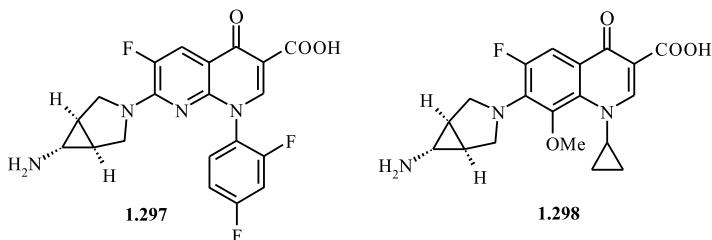
Синтезирована серия новых фторхинолонов **1.296**, имеющих в положении 7 бициклический серусодержащий заместитель не основного характера [502]. Биологические исследования показали, что одно из соединений **1.296** проявило очень высокую активность против хинолончувствительных и резистентных к большинству лекарств бактерий, особенно к *S. pneumoniae*.



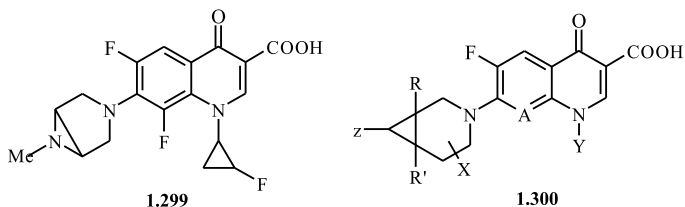
1.295: R¹ = CMe₃, R = H (**a**); R¹ = циклопропил, R = метил (**б**)

Тровафлоксацин **1.297**, антибиотик широкого спектра действия, содержит в положении 7 (1α,5α,6α)-3-азабицикло[3.1.0]гексановый фрагмент [503, 504]. Изучался синтез аналогов тровафлоксацина, содержащих заместители в 3-азабицикло[3.1.0]гексановом фрагменте [505], например, экзо-6-нитропроизводного [503]. Ацилированные по NH₂-группе производные тровафлоксацина, а также 6*H*-1-метиламино-3-азабицикло[3.1.0]гексильный аналог активны в отношении *H. pylori* и могут использоваться для лечения гастрита [506–508].

Соединение **1.298** сочетает в себе циклопропилхинолиновую структуру гатифлоксацина и моксифлоксацина и 6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексильный заместитель тровафлоксацина в положении 7, оно активно в отношении *T. gondii* [509]. 6-β-Диастереомер тровафлоксацина, являющийся активным ингибитором ДНК-гиразы, синтезирован в работе [510].

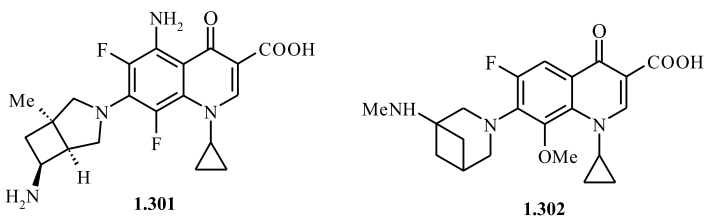


Хинолонкарбоновая кислота **1.299**, содержащая в положении 7 остаток 6-метил-3,6-диазацикло[3.1.0]гексана, превосходит по активности в отношении *E. coli* DC2 ципрофлоксацин [511]. Синтезированы также фторхинолоны и нафтиридины, содержащие в положении 7 остатки замещенного 3-азациклопептана **1.300** [512, 513].



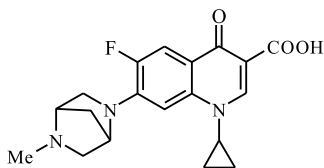
1.300: A = CH, N; Y = Et, Me₃C; X, Z, R, R' = H, NH₂, Me, CH₂NH₂, CH₂NHMe, CH₂NHEt

Взаимодействие 5-амино-1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты с (-)-[1 α ,5 α ,6 β]-6-амино-1-метил-3-азабicyclo-[3.2.0]гептаном позволило получить соединение **1.301**, минимальная ингибирующая концентрация которого в отношении *S. aureus smith* и *E. coli* A10536 ниже 0,001 мкг/мл [514]. Введение *трет*-бутоксикарбониламино-группы в положение 2 (вместо положения 6) 3-азабicyclo-[3.2.0]гептанового фрагмента также приводит к высокоактивным антибактериальным агентам [515]. Фторхинолон **1.302** содержит 3-азабicycloгептановый фрагмент другого типа [516]. Способ получения (-)-7-[(7*S*)-амино-5-азаспиро[2,4]гептан-5-ил]-6-фтор-1-[(1*R*,2*S*)-2-фтор-1-циклопропил]-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты разработан в работе [517], а 1-изобутил-7-(3,6-дизабicyclo[3.2.0]гептил)фторхинолонов — в [518].

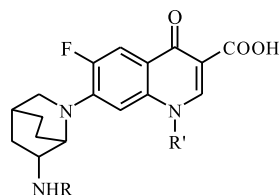


Фторхинолоновый антибиотик данофлоксацин **1.303** содержит в положении 7 остаток (1*S*,4*S*)-5-метил-2,5-дизабicyclo[2.2.1]гептана [519–522]. Высокой антибактериальной активностью также обладают

1-*трет*-бутил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновые кислоты, содержащие в положении 1 фрагменты (1*R*,4*R*,7*S*)-или (1*S*,4*S*,7*S*)-7-метил-2,5-диазацикло[2.2.1]гептана [523]. Синтез 7-[(7*S*)-7-амино-5-азаспиро[2.4]гепт-2-ил]-6-фтор-1-[(1*R*,2*S*)-2-фторциклопропил]-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновой кислоты приведен в работе [524]. Были также получены фторхинолон-карбоновые кислоты **1.304**, содержащие остаток азациклооктана [525, 526].

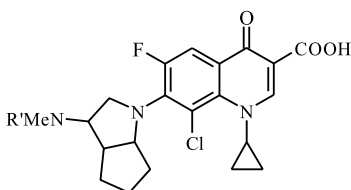


1.303

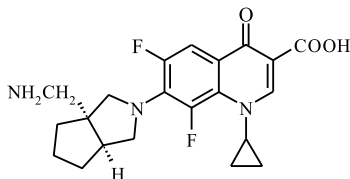


1.304

1-Циклопропилзамещенные фторхинолоны **1.305**, **1.306** содержат в положении 7 остатки азациклооктана другого типа [527, 528]. (+)-7[(1*S*,5*R*)-1-Аминометил-3-азацикло[3.3.0]октан-3-ил]-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота **1.306** превосходит по активности свой (-)-энантиомер [528].

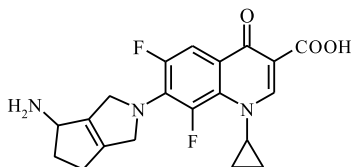


1.305

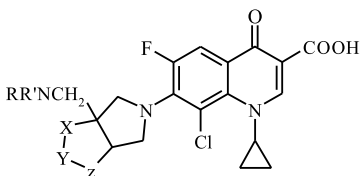


1.306

Ряд антимикробных средств **1.307**, **1.308** содержит в положении 7 остатки 6-амино-3-азацикло[3.3.0]окт-1(5)-ена или оксаазабициклооктильную группу [529–532].



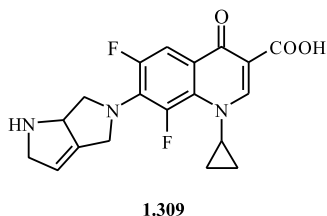
1.307



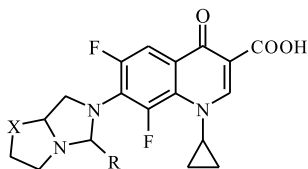
1.308

1.308: X = O, Y = Z = CH₂ (**a**); Y = O, X = Z = CH₂ (**b**); Z = O, X = Y = CH₂ (**в**)

Замещение атома фтора в 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоте на 6-(*S*)-амино-(1*R*,4*S*)-2-азабицикло[2.2.2]окт-2-ильный остаток описано в работе [533]. Еще одним примером синтеза фторхинолонов, содержащих в положении 7 фрагмент азабициклооктильного типа, является введение пирроло[3,4-*b*]пиридинильного и диазолидинового бициклического остатка (соединения **1.309**, **1.310**) [534–536].



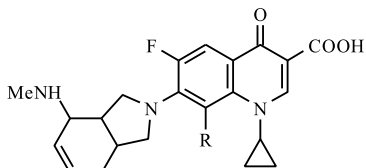
1.309



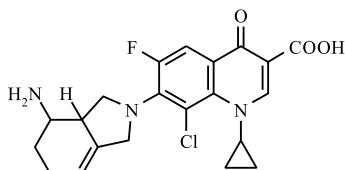
1.310

1.310: X = CH₂, R = циклопропилциклопропил (**a**); X = S, R = H (**б**)

Большое количество работ посвящено введению в положение 7 фторхинолонов такого фрагмента азабициклононана, как частично гидрированный изоиндол [537–541]. (-)-(1*R*,2*R*,6*R*)-Изомер фторхинолона (**1.311**, R = F) превосходит по противоопухолевой активности в отношении лейкемии P388/VCR такие препараты, как винкристин и адриамицин [540]. Остатки (3*aRS*,4*RS*)-2,3,3*a*,4,5,6-гексагидро-1*H*-изоиндол-4-иламина (соединение **1.312**), 8-азабицикло[4.3.0]нон-2-ена (соединение **1.313**) и азабицикло-нонадиенила (соединение **1.314**) также перспективны для проявления фторхинолоном антибактериальной активности [542–544].



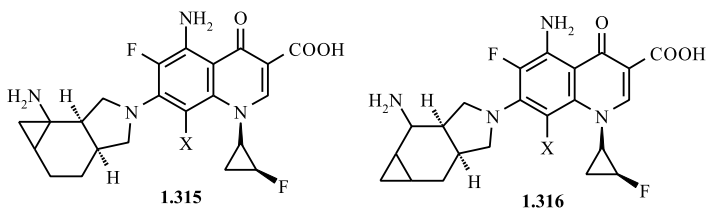
1.311



1.312

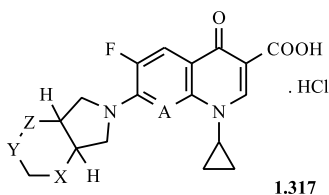
6-Фтор-1-[(1*R*,2*S*)-2-фторциклопропан-1-ил]-4-оксохинолин-3-карбоновые кислоты, содержащие циклопропан-аннелированный 2-амино-8-азабицикло[4.3.0]нон-8-ильный остаток в положении 7, **1.315**, **1.316**, ингибируют бактериальную ДНК топоизомеразу IV [545].

Введение таких бициклических аминов в положение 7, как 2,8-диазабицикло[4.3.0]нонаны [546–548], позволило получить высокоактивные фторхинолоны **1.317**. *цис*-2,8-Диазабицикло[4.3.0]нонан селективно реагирует с 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолонкарбоновой кислотой по пирролидиновою атому азота



X = F, Me

бициклического амина, поэтому нет необходимости использовать в данном случае защитную группу. В то же время пространственно незатрудненный пиперидиновый атом азота 3,8-диазабицикло[4.3.0]нонана требуется защитить для проведения селективной реакции по пирролидиновому атому азота [546].



A = CF, CCl, C-OCH₃, C-C≡CH, N; Z = CH₂, NH; X, Y = CH₂, O, NH; конфигурация *цис*, *рац*; *транс*, *рац*; *цис*, *S,S*; *цис*, *R,R*; *цис*, *1R,6S*; *транс*, *1S,6S*; *транс*, *1R, 6R*

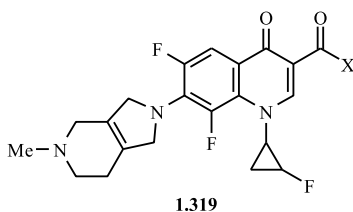
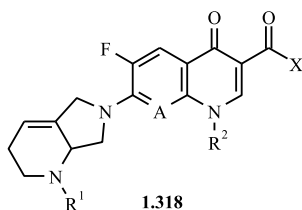
Хинолон **1.317**, содержащий *цис*-2,8-диазабицикло[4.3.0]нон-8-ил в положении 7, в 2–4 раза активнее *in vitro*, чем производное, содержащее в этом положении 2,7-диазабицикло[3.3.0]окт-7-ил. *цис*-2,8-Диазабицикло-[4.3.0]нонил является оптимальным заместителем для большого числа фторхинолонов и позволяет получить высокоактивные соединения. Если одну из CH₂-групп бициклического аминозаместителя в препарате (**1.317**, A = CF, Z = NH, Y = X = CH₂) заменить на атом кислорода или азота, то антибактериальная активность немного снижается. Сравнение значений минимальной подавляющей концентрации показало, что соединение, содержащее бициклический амин в *S,S*-конфигурации, в 2–4 раза активнее, чем энантиомер с противоположной конфигурацией. Из *цис*-изомеров хинолона (**1.317**, A = CF, Z = NH, Y = CH₂, X = O) наиболее активным оказалось соединение, содержащее амин в *1R,6S*-конфигурации. Из *транс*-изомеров (**1.317**, A = CF, Z = NH, Y = CH₂, X = O) соединение с амином в *1S,6S*-конфигурации активнее, чем его энантиомер. Однако активность этих хинолонов немного слабее, чем препарата с *S,S*-диазабицикло[4.3.0]нонаном в положении 7.

8-Хлораналог вышеупомянутого соединения более активен к широкому ряду бактерий, но является фототоксичным. 8-Этинилхинолон

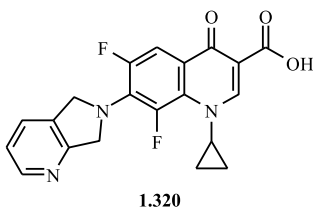
показал высокую антибактериальную активность, большую устойчивость к свету, чем 8-галогенохинолоны, но меньшую химическую устойчивость. Также было обнаружено, что он оказывает побочные эффекты на центральную нервную систему. 8-Метоксихинолон (**1.317**, $Z = \text{NH}$, $Y = X = \text{CH}_2$) обладает высокой активностью *in vivo* по отношению к широкому ряду бактерий, хорошими фармакокинетическими свойствами, высокой устойчивостью к свету и не является фототоксичным [546].

Исследованиям по синтезу и биологической активности диазабициклононилхинолонов посвящено и много других работ [549–551]. Например, 8-цианотфторхинолоны, содержащие такой остаток, описаны в патентах [552–554], а 8-дифторметоксипроизводные — в патенте [555]. 8-Циано-1-циклопропил-6-фторхинолонкарбоновая кислота, содержащая в положении 7 остаток 2-окса-5,8-диазабицикло[4.3.0]нон-8-ила, проявляет высокую активность к *H. pylori* и может использоваться для лечения гастродуоденальных заболеваний [556].

Перспективными антибактериальными агентами также признаны фторхинолоны **1.318**, **1.319**, содержащие в положении 7 фрагмент (+)-2,8-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена или 2,7-диазабицикло[4.3.0]нон-4-ена [557–561].



7-(1,3-Дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)хинолин-3-карбоновая кислота **1.320** проявляет антибактериальную активность широкого спектра действия [562].

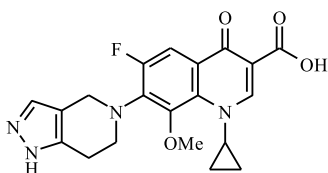


Введение в положение 7 8-метоксифторхинолона остатка 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина позволило получить препарат **1.321**, активный к метициллин-устойчивому штамму *S. aureus* КР-90-3 [563]. Хинолонкарбоновая кислота **1.322** синтезирована

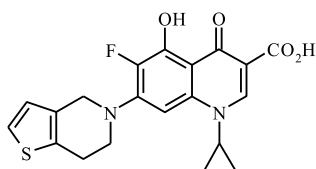
на основе 1-циклопропил-6,7-дифтор-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилата и 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-*e*]пиридина [564].

1,2,3,4-Тетрагидроизохинолиновое кольцо также вводилось в положение 7 фторхинолонов (соединения **1.323**) [565, 566]. Соединение **1.324**, обладающее высокой активностью в отношении *E. faecalis* и *S. aureus*, получено на основе бордифторидного комплекса 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты и N-[2-оксо-3-(2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*c*]азепин-7-ил)оксазолдин-5-илметил]ацетамида [567].

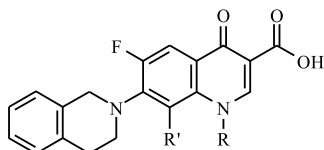
Известны примеры введения полностью гидрированного изохинолина [568–570], а также негидрированного изохинолина [571].



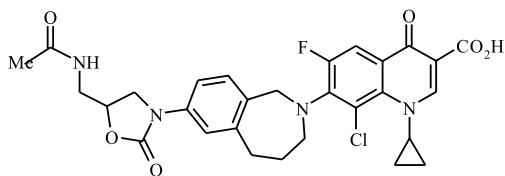
1.321



1.322



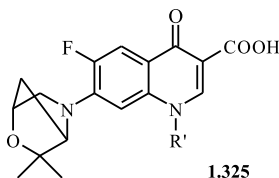
1.323



1.324

1.323: R = Et, циклопропил

Много работ посвящено синтезу 7-морфолинозамещенных фторхинолонов [572, 573]. Высокую активность проявляют также фторхинолоны, содержащие в положении 7 2-гидроксиметилморфолин и 2-аминометилморфолин [574–577], остаток морфолина с $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ -группировкой в положении 3 [578], а также фторхинолоны, содержащие в морфолиновом фрагменте группы CN , CO_2R , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ [579]. 7-[(1*S*,4*S*)-3,3-Диметил-2-оксо-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]фторхинолоны **1.325** менее активны, чем цiproфлоксацин и гатифлоксацин [580]. 7-Морфолинохинолоны, содержащие в положении 1 метильный, этильный, 2-фторэтильный, 3-оксиэтильный остатки, описаны в работе [581]. Некоторые 7-морфолинозамещенные фторхинолоны могут быть использованы для лечения заболеваний, вызванных колибациллами и сальмонеллами [582].

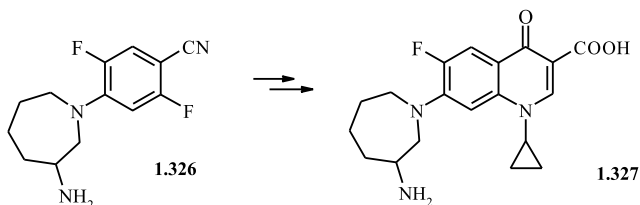


1.325

R = H, Me; R' = циклопропил, 2,4-дифторфенил

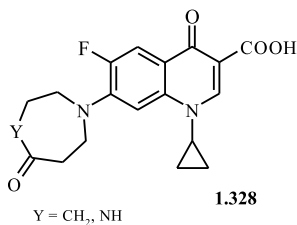
На основе нитрила **1.326**, полученного конденсацией 2,4,5-трифторбензонитрила с 3-амино-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-азепином, синтезирован фторхинолон **1.327** путем щелочного гидролиза нитрильной группы, образования соответствующего диэтилбензоилмалоната, конденсацией последнего с $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$, заменой NMe_2 -группы на циклопропиламин, циклизацией полученного енаминона в присутствии *трет*-бутоксид калия в ТГФ и гидролизом этоксикарбонильной группы (схема 1.63) [583].

Схема 1.63



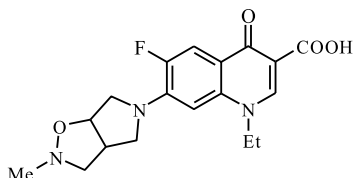
Описано введение и остатка 1,4-дiazепина в положение 7 фторхинолонов [584]. 5-Амино-1-циклопропил-6,8-дигидро-7-(2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-1,4-diazепин-5-он-1-ил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота (**1.328**, Y = NH), полученная замещением атома фтора в соответствующей хинолонкарбоновой кислоте при нагревании с гексагидродиазепином в НМРА, активна к метициллин-резистентным штаммам микроорганизмов [585–587].

Среди заместителей, которые можно ввести в положение 7 фторхинолона путем замещения атома фтора, следует отметить также гексагидро-2-метил-5*H*-пирроло[3,4-*d*]изоксазол-5-ил (соединение **1.329**) [588].



1.328

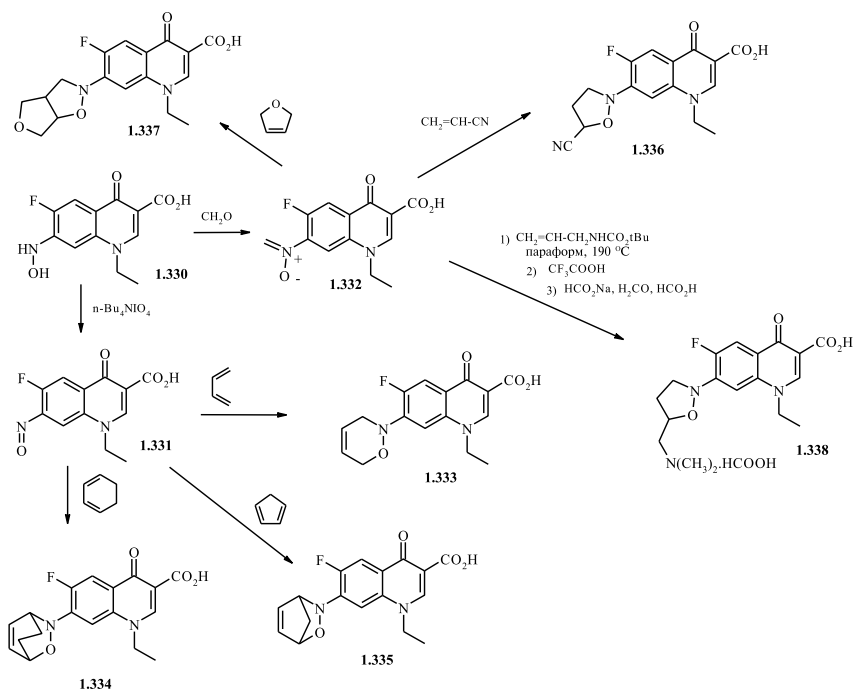
Y = CH₂, NH



1.329

Следует отметить, что модификация положения 7 молекулы фторхинолона за счет реакции amino-дефторирования имеет свои ограничения, поэтому в ряде случаев действенным методом введения гетероциклического фрагмента в положение 7 фторхинолона является циклоприсоединение (схема 1.64).

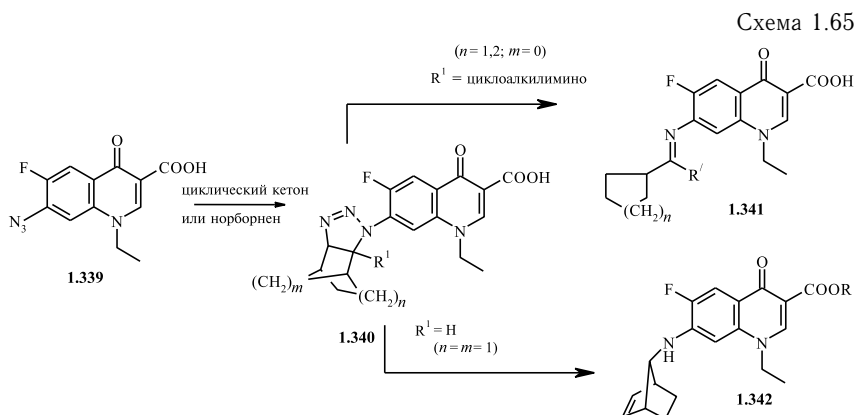
Схема 1.64



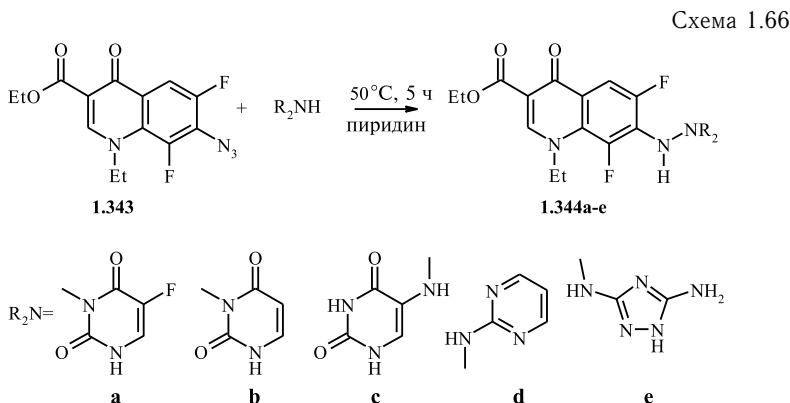
4-Хинолон-3-карбоновые кислоты, содержащие различные гетероциклические заместители **1.333–1.338**, синтезированы в результате реакций нитрозо- или нитроно-циклоприсоединения. 7-Гидроксиламинохинолон **1.330**, полученный при нагревании 6,7-дифторхинолона с гидроксилamina гидрохлоридом в пиридине, был подвергнут окислению до нитрозо-интермедиата **1.331** или конденсации с формальдегидом с образованием метиленинитрона **1.332**. Соединения **1.333–1.335** синтезированы реакцией [4+2]циклоприсоединения нитрозо-интермедиата **1.331** с диенами. 2-Изоксазолидинилхинолоны **1.336–1.338** образуются при дипольном циклоприсоединении метиленинитрона **1.332**, полученного *in situ*, и олефинов (схема 1.64) [588, 589].

Методология 1,3-дипольного циклоприсоединения является эффективным способом введения в положение 7 фторхинолонового остова таких гетероциклических фрагментов, как триазолов, триазиолов, изоксазоилдинов и др. (схемы 1.65–1.67) [590–594]. Так, реакция

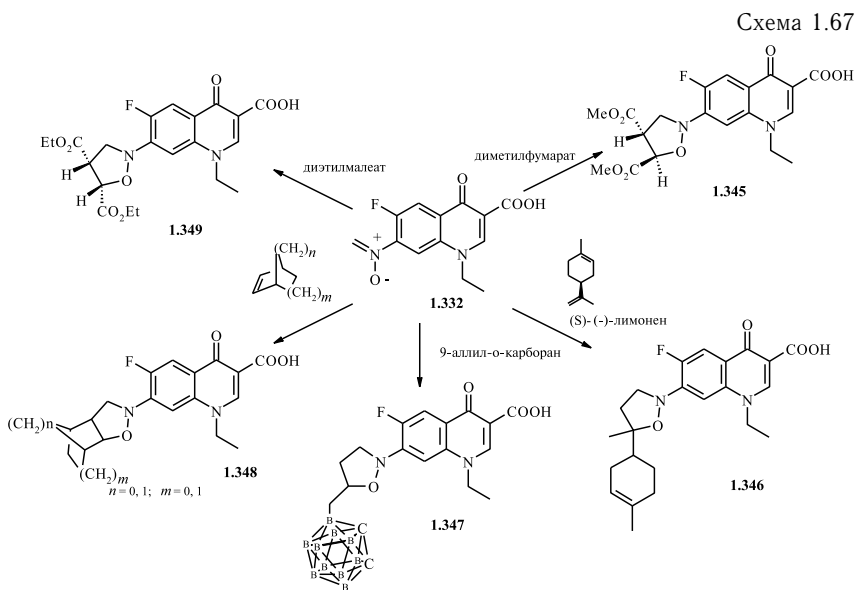
7-азидопроизводного 6-фторхинолона **1.339** с енаминами циклических кетонов и норборненом протекает гладко с образованием соответствующих экзо-1,2,3-триазилинов **1.340**. Такие циклоаддукты подвергаются катионным перегруппировкам, которые сопровождаются отрывом N_2 и 1,2-сигматропным сдвигом, давая амидины **1.341** или аминонорборнан **1.342** (схема 1.65) [590, 591].



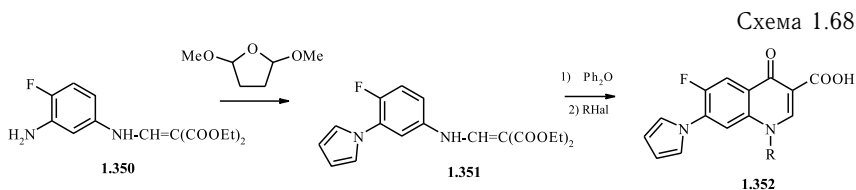
Часто для модификации положения 7 фторхинолонов используется достраивание гетероциклического фрагмента в 7-гидразино-, 7-ацетил-, 7-метилфторхинолонах по реакциям конденсации. Так, на основе 1-этил-6-фтор-7-гидразино-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты синтезированы гидразоно-, пиразоло- и дигидропиридинопроизводные [295]. В результате термохимической реакции азида **1.343** с гетероциклическими аминами получены новые производные этилового эфира 7-гидразино-1-этил-6,8-дифторхинолон-3-карбоновой кислоты **1.344** (схема 1.66) [595].



Реакция циклоприсоединения азометина **1.332** с алкенами протекает регио- и стереоселективно и представляет собой удобный способ получения ряда стереоизомерных 7-изоксазолидинов **1.345–1.349** (схема 1.67) [592–594].



7-Пирролилзамещенные фторхинолоны **1.352**, проявляющие антибактериальную активность, синтезированы по схеме 1.68 [596]. При взаимодействии 2,5-диметокситетрагидрофурана с фторанилином **1.350** образуется пирролозамещенное производное **1.351**, которое подвергается внутримолекулярной циклоконденсации при 230–280 °С, N-алкилированию и гидролизу с образованием хинолона **1.352** [597].

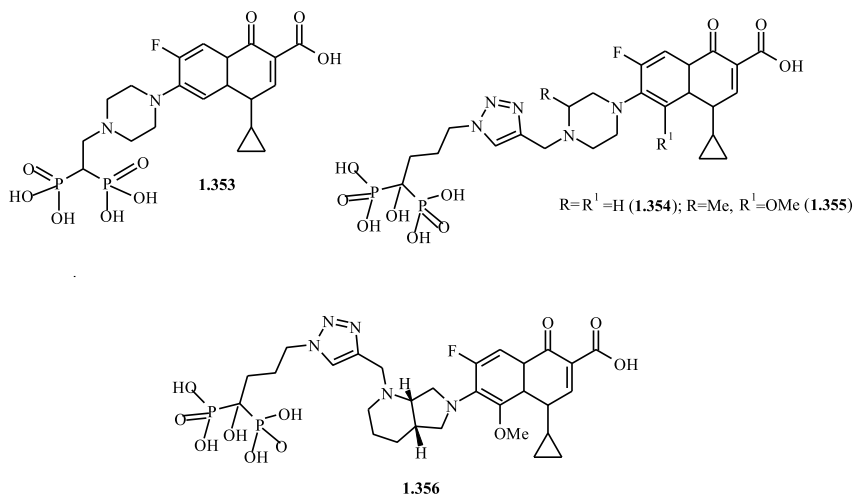


Осуществлен синтез производных ципро-, гати- и моксифлоксацина, содержащих в положении 7 гидроксифосфонатные группы **1.354–1.356** [598]. Как показано ранее [599], производное ципрофлоксацина с бисфосфатной группой в пиперазиновом цикле **1.353**

сохранило антибактериальную активность цiproфлоксацина и способность связываться с костевой тканью в суспензии, а позднее в опытах *in vivo* на модели остеомиелита крыс была подтверждена его эффективность в предупреждении бактериальной формы.

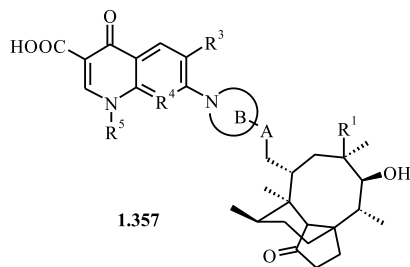
Соединения **1.354–1.356** получены с использованием Cu(1) -катализируемой реакции азидо-алкин-1,3-диполярного циклоприсоединения. Взаимодействие *O*-силилированных 3-азидопропилтетразил-бисфосфонатов с *N*-пропаргилзамещенными фторхинолонами и последующее снятие защиты привело к производным цipro-(**1.354**), гати-(**1.355**) и моксифлоксацина (**1.356**), в которых 1,2,3-триазольный линкер связывает фторхинолоновый и пропилгидроксифосфонатный фрагменты.

Данные соединения обладают антибактериальной активностью, подобно исходным фторхинолонам, и проявили остеотропные свойства. Производное цiproфлоксацина **1.354**, показавшее удовлетворительные результаты на наноразмерном гидроксиапатите, отобрано для изучения *in vivo*.



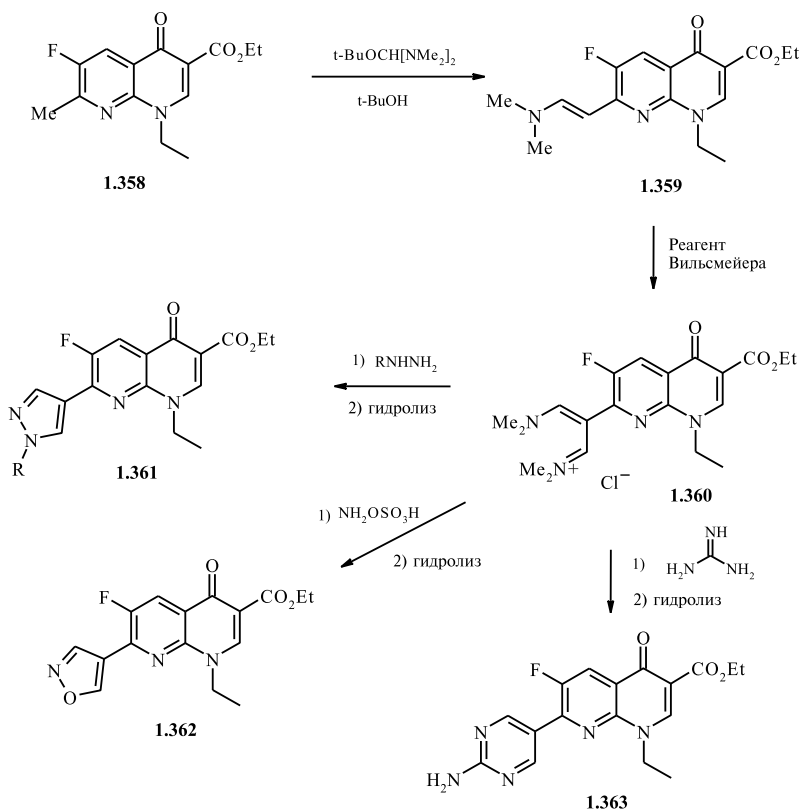
Синтезирована большая группа фторхинолон- и нафтиридинкарбоновых кислот, в которых в гетероциклический заместитель при C(7) введено производное мутилина (соединения **1.357**) [600]. Хинолоны **1.357** показали высокую активность в отношении лекарственно-резистентных бактерий, в частности метициллин- и хинолон-резистентных стафилококков, *S. pneumoniae* и др.

Как следует из вышеизложенного, большинство фторхинолонов, в том числе наиболее известных, являются C(7)-*N*-производными, однако синтезированы и фторхинолоны со связью **C(7)–C**. Так, на основе 7-метил-1,8-нафтиридинона **1.358** и (*трет*-бутоксис-диметиламинометана) получен енамин **1.359**, который при действии реагента



Вильсмейера превращается в интермедиат **1.357**. Реакция **1.360** с гидразином, $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ или гуанидином в качестве динуклеофилов приводит к образованию пиразоло-, изоксазоло- и пиридино-замещенных производных **1.361–1.363** (схема 1.69) [601].

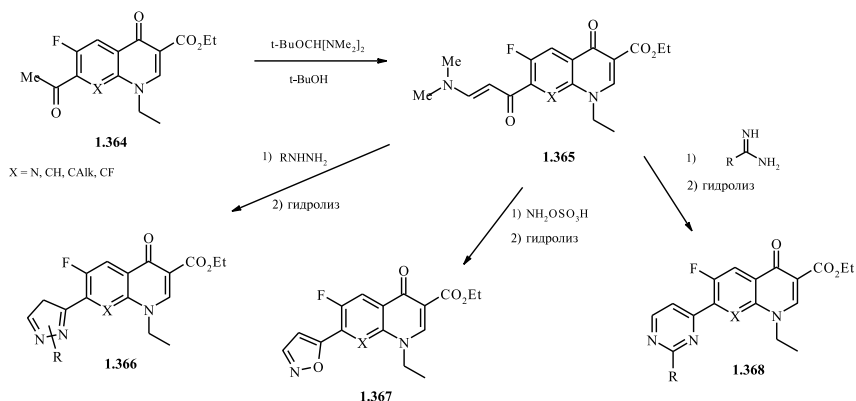
Схема 1.69



7-Ацетилзамещенный фторхинолон **1.364** был превращен в енамин **1.365**, на основе которого синтезированы пиразолопроизводное **1.366**,

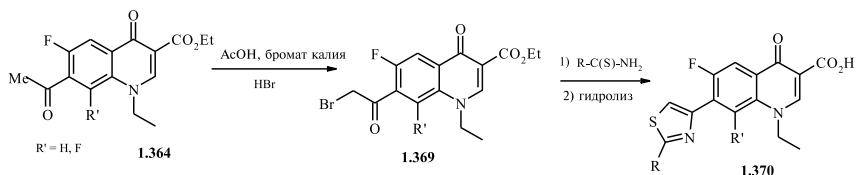
изоксазолопроизводное **1.367** и пиримидинопроизводное **1.368** (схема 1.70) [601].

Схема 1.70



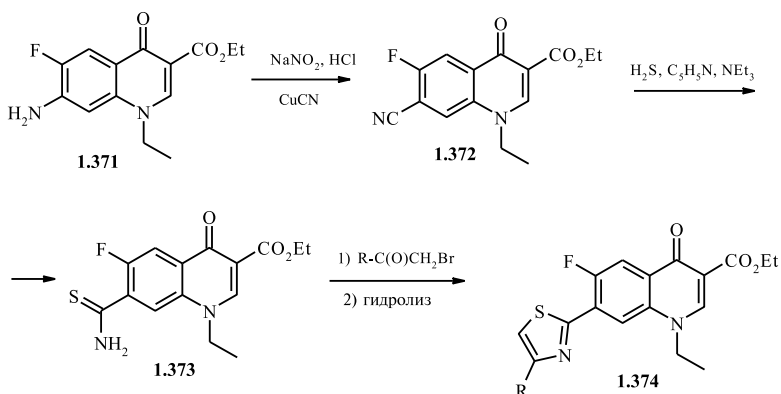
7-(4-Тиазолильные) производные фторхинолонов **1.370** также могут быть синтезированы на основе 7-ацетилзамещенного хинолона **1.364** [602]. Для этого осуществлялось бромирование **1.364** и взаимодействие полученного 7-(бромацетил)хинолона **1.369** с тиаамидом (схема 1.71). Изомерные аналоги, содержащие 2-тиазолильный фрагмент в положении 7 **1.374**, получены из 7-(тиокарбамоил)хинолонов **1.373** (схема 1.72) [602]. Для синтеза 7-(2-замещенных 4-тиазолидинил)-производных осуществлялось восстановление 7-тиазолильных аналогов действием NaBH_4 [603]. Фторхинолон- и нафтиридинкарбоновые кислоты, содержащие при C(7) тиофеновый фрагмент, описаны в патенте [604].

Схема 1.71



Ряд 6-фтор-7-(2-замещенных 4-тиазолил)-1-этил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновых кислот синтезированы в работе [605]. 7-Тиазолихинолоны синтезированы методом Ганча; 7-тиазолидинилхинолоны получены кватернизацией тиазольных производных и восстановлением их боргидридом натрия. 7-Тиазольные и 7-тиазолидинильные производные фторхинолонов неактивны по отношению к грамотрицательным бактериям, но ингибируют рост грамположительных бактерий и микобактерий [603, 605].

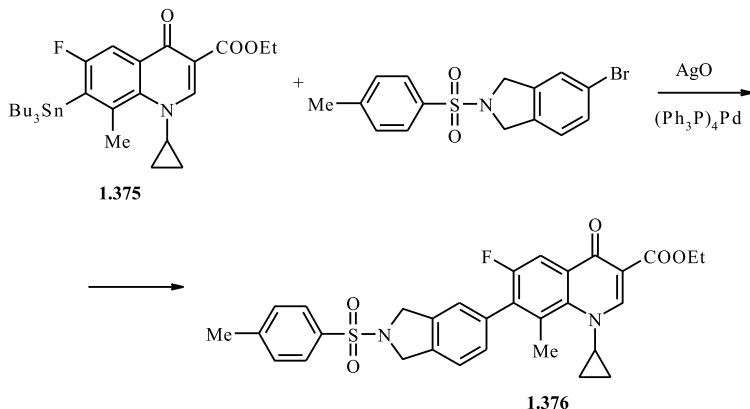
Схема 1.72



Важную роль в модификации положения 7 фторхинолонов играют синтезы на основе элементоорганических соединений. Так, взаимодействие 7-хлор- или 7-бромпроизводного фторхинолона с (тиенил)SnBu₃, (2-фурил)SnBu₃, (3-пиридил)SnBu₃, (тетрагидро-тиено[3,2-с]пиридил)SnBu₃ в диметилформамиде в присутствии дихлорбис(трифенилфосфин)палладия приводит к образованию соответствующих 7-гетерилзамещенных фторхинолонов [606, 607].

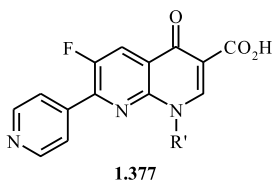
При действии бромпроизводного изоиндолина на хинолон **1.375** в присутствии AgO и (Ph₃P)₄Pd образуется замещенный хинолон **1.376** (схема 1.73) [608].

Схема 1.73



Бактерицидной активностью обладают производные фторхинолонов, содержащие 4-пиридинный фрагмент в положении 7, например (**1.377**, R' = H, Et, CH=CH₂) [609]. 7-(2-Метилпиридинил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-4-он-3-карбоновой кислоты

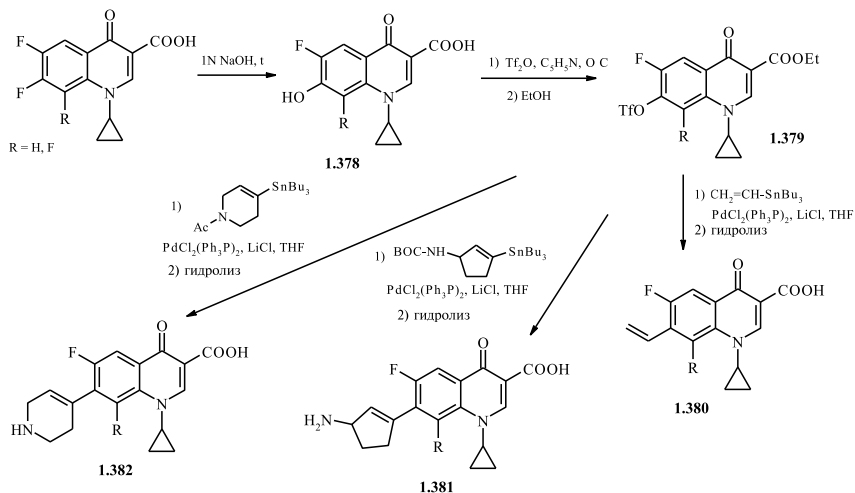
этиловый эфир получен действием на 7-бромпроизводное 2-метил-4-(триметилстаннил)пиридина в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ [610]. 1-Циклопропил-7-(2,6-диметил-4-пиридирил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хиолинкарбоновая кислота и ее декарбоксильный аналог, полученный при нагревании кислоты в ДМФА в присутствии цианида натрия, эффективно ингибируют топоизомеразу II млекопитающих [611–613].



7-(3-Оксазолидинил)- и 7-(тетрагидро-1,3-оксазин-3-ил)-замещенные фторхинолоны описаны в работе [614].

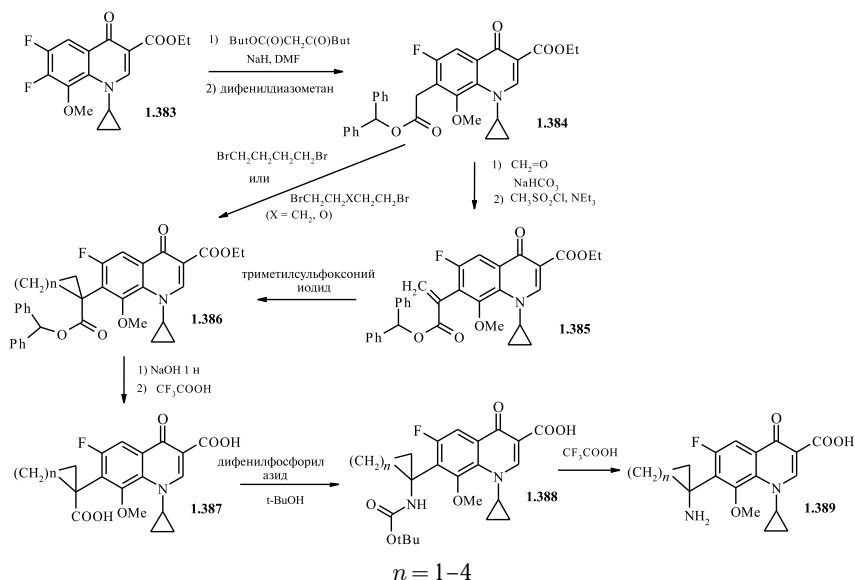
7-Винил-, 7-(3-амино-1-циклопентен-1-ил)- и 7-(1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридирил)-4-оксохиолин-3-карбоновые кислоты **1.380–1.382** синтезированы палладий-катализируемым кросс-сочетанием на основе 7-хиолилтрифлата **1.379** и соответствующих винилстаннатов (схема 1.74) [615, 616]. Синтез 1,8-нафтиридинкарбоновых кислот, содержащих ациклический или циклический заместитель в положении 7, с использованием методологии палладий-катализируемого кросс-сочетания с участием 7-хлорзамещенного нафтиридина и оловоорганических реагентов описан в работе [617].

Схема 1.74



Другим примером фторхинолонов, содержащих в положении 7 карбоциклические заместители, являются 8-метокси-1-циклопропил-6-фторхинолоны с 1-аминоциклоалкильными и 1-карбоксициклоалкильными остатками **1.387**, **1.389**, синтезированные по схеме 1.75. Вначале синтезируют 7-дифенилметоксикарбонилметильное производное **1.384**, которое превращают в дифенилметоксикарбонилвинилхинолон **1.385**, а затем с помощью йодида триметилсульфоксония формируют циклопропановый фрагмент. Взаимодействием **1.384** с 1,4-дибромбутаном в присутствии гидрида натрия получают циклопропановое производное **1.386**, гидролиз которого в трифторуксусной кислоте приводит к образованию 1-карбоксициклоалкилхинолона **1.387**. После обработки **1.387** дифенилфосфорилазидом и последующего гидролиза карбониламино-циклоалкильного производного **1.388** в трифторуксусной кислоте получают аминокислоту **1.389**. 7-(1-аминоциклопропил)-, 7-(1-аминоциклобутил)- и 7-(1-аминоциклопентил)хинолоны **1.389** проявляют высокую активность в отношении *B. subtilis*, *E. coli* NIHJ, *C. freundii* IFO 12681, *K. pneumoniae* B-54, *E. cloacae* IFO 3320, *E. aeruginosa* IFO 13534, *S. marcescens* IFO 12648, *P. vulgaris* IFO 3851, *P. mirabilis* IFO 13300, *M. morganii* IFO 3848 (MICs 0,05–0,2 мкг/мл), обеспечивают высокий уровень в крови при оральном и парентеральном введении, имеют низкую токсичность и высокую устойчивость к свету [618, 619].

Схема 1.75

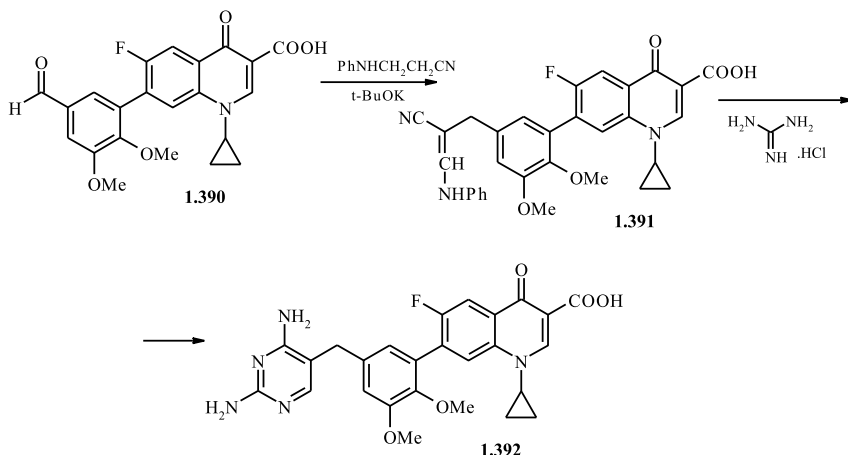


Синтез 7-циклопропилзамещенных фторхинолонов, проявляющих высокую активность в отношении метициллин-устойчивых штаммов *S. aureus* F-597 и *E. coli* NIHJ, приведен в патенте [620].

7-Винилзамещенная фторхинолонкарбоновая кислота может быть получена реакцией 7-бромзамещенного хинолона с винилмагнийбромидом в тетрагидрофуране в присутствии $ZnCl_2$ и тетраис(трифенилфосфин)палладия и последующим гидролизом этоксикарбонильной группировки. Действие диазометана на 7-винилхинолон позволяет синтезировать 7-циклопропилхинолон. Взаимодействием тетрагидропиранил-защищенного пропаргилового спирта с 7-бромхинолон-3-карбозатоксинолоном получают 7-(3-гидрокси-1-пропинил)-производное, которое в реакции с диазометаном образует 7-(2-гидроксиметил-1-циклопропил)-3-карбозатоксинолон [621].

Фторхинолоны, содержащие в положении 7 модифицированный арильный заместитель, также перспективны для медицинской химии. Разработан короткий путь синтеза 1-циклопропил-6-фтор-7-(4-гидроксифенил)-замещенных хинолонов, исходя из 7-бромхинолонов и 4-гидроксифенилборной кислоты [622]. Производное **1.392**, синтезированное путем конденсации альдегида **1.390** с гуанидином (схема 1.74), ингибирует дигидрофолат-редуктазу *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* 157/4696 и *Ph. carinii* эффективнее, чем препарат триметоприм [623].

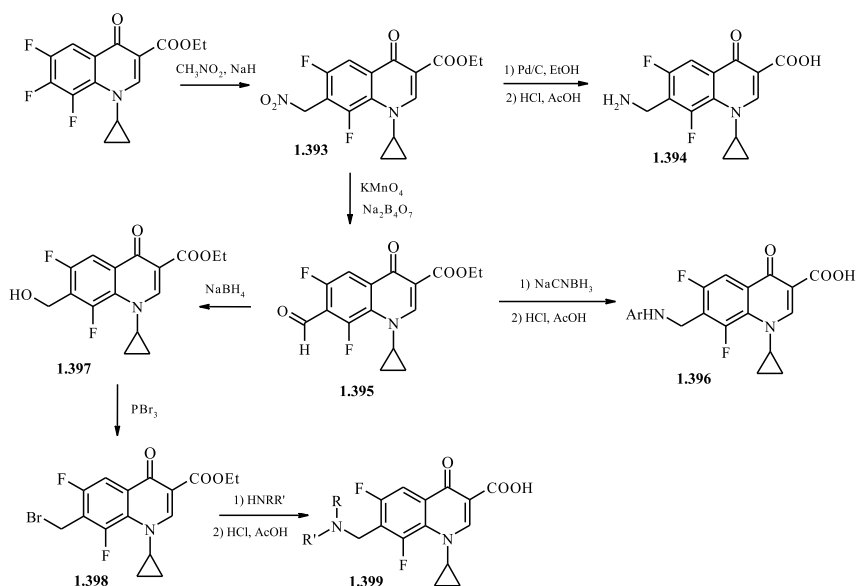
Схема 1.76



Реакция нуклеофильного замещения галогена в положении 7 на нитрометан позволила получить 7-(нитрометилфторхинолоны), которые используются как интермедиаты для получения биологически активных производных [624]. Трансформация 7-нитрометильных производных в соответствующие ариальдегиды рассмотрена в работе [625].

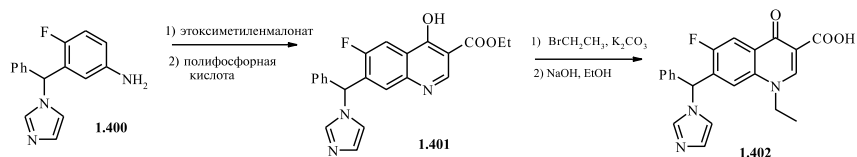
На схеме 1.77 представлен синтез 1-циклопропил-6-фторхинолонов, содержащих в положении 7 NH_2CH_2 -, (пиперазинил) CH_2 -, (4-метилпиперазинил) CH_2 -, EtNHCH_2 -, PrNHCH_2 -, $i\text{-PrNHCH}_2$ -, (циклопропил) NHCH_2 -, BuNHCH_2 -, PhNHCH_2 -, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{NHCH}_2$ -, 3- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{NHCH}_2$ -, 4- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{NHCH}_2$ - и др. (**1.394**, **1.396**, **1.399**). Соединения, содержащие в положении 7 AlkNHCH_2 -, показали более высокую активность *in vitro*, чем ломефлоксацин в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в то время как производные, содержащие в положении 7 ArNHCH_2 -, продемонстрировали активность в отношении грамположительных микроорганизмов на уровне ломефлоксацина и ванкомицина [626].

Схема 1.77



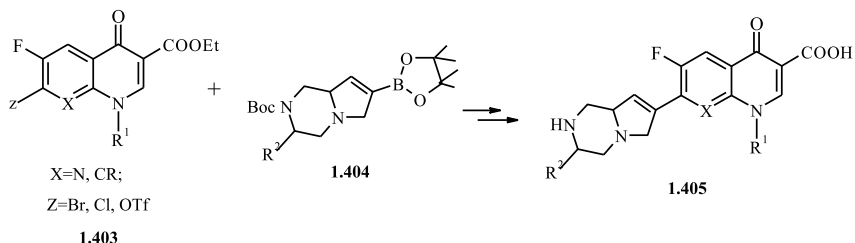
Синтез фторхинолона, содержащего в положении 7 (1-имидазолил)-фенилметильный остаток **1.402**, на основе замещенного анилина **1.400** приведен на схеме 1.78 [627].

Схема 1.78

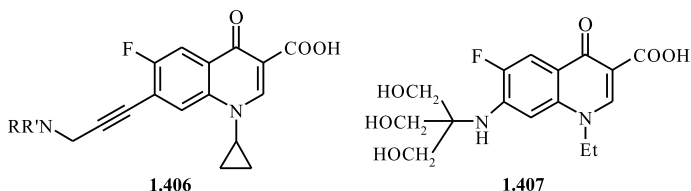


Формирование связи C(7)–C в 7-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)хинолон- и нафтиридинкарбоновых кислотах **1.405** осуществлено взаимодействием 7-галоген- или тозилзамещенных хинолонов **1.403** с борными эфирами **1.404** (схема 1.79) [628]. Изучение антибактериальной активности хинолонов **1.405** в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных патогенов показало, что несколько соединений проявили высокую активность против ципрофлоксацин-резистентных бактерий *S. pneumoniae*.

Схема 1.79



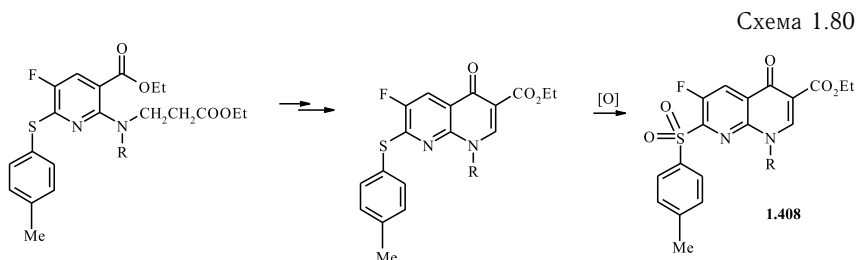
Алкилнлхинолонкарбоновые кислоты могут быть синтезированы алкинилизацией 7-галогензамещенных хинолонкарбоновых кислот [629] либо палладий(0)-катализируемым кросс-сочетанием 7-йодхинолона с ацетиленовым производным. Гидрированием алкилнлхинолона **1.406** был получен (Z)-3-аминопропенильный аналог, обладающий высокой антибактериальной активностью, однако уступающий по активности ципрофлоксацину [630]. 7-Триметилолметиламинопроизводное **1.407** обладает лучшей биодоступностью, чем норфлоксацин [631].



Синтез, а также антибактериальная активность 7-циклопропил-амино- и 7-изобутиламинохинолонов описаны в работах [632, 633]. Изучение активности модифицированных 7-гидразиномзамещенных фторхинолонов позволило установить, что 7-аминоморфолинопроизводные превосходят по активности 7-аминопиперазинильные аналоги [634]. Нагревание 6,7,8-трифтор-1-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты с 1-амино-4-метилпиперазином позволило получить фторхинолон, превосходящий по активности в отношении *E. coli* ATCC-25922 норфлоксацин [635].

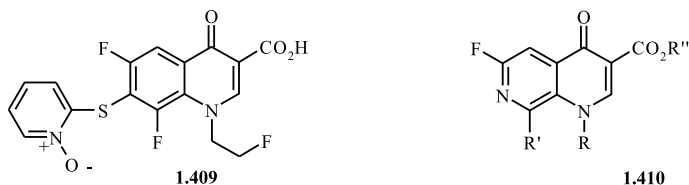
Высокую активность проявляют 5-амино-6-фторхинолоны, содержащие в положении 7 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ -группировку [636].

7-Сульфопроизводные нафтиридинкарбоновых кислот **1.408** синтезированы из 2,6-дихлор-5-фторникотиновой кислоты с использованием перегруппировки Дикмана (схема 1.80) [637].



Синтез 7-замещенных хинолонов взаимодействием 6,7-дифторхинолона с первичными спиртами либо гетероциклическими тиолами описан в работе [297]. Высокая антибактериальная активность выявлена у 7-замещенного фторхинолона **1.409** [638].

Своеобразными модифицированными по положению 7 фторхинолонами можно считать фторсодержащие 1,7-нафтиридины **1.410**, описанные в работе [639].

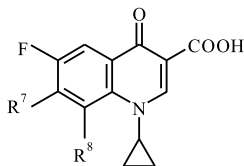


1.2.8. Модификация положения С(8). Характер заместителя в положении 8 фторхинолонкарбоновых кислот также оказывает определенное влияние на антибактериальную активность. Так, в серии N-циклопропильных производных 8-F и 8-Cl производные более активны в отношении грамположительных бактерий *in vitro* и обладают лучшей активностью *in vivo*, чем их незамещенные аналоги [78, 247, 401]. 8-Метил-, винил-, этенил- и 8-метокси-производные обладают также широким спектром и высоким уровнем активности [640]. Такие заместители в положении 8, как NO₂, NH₂, SCH₃, CF₃ чаще всего оказывают отрицательное влияние на проявление активности *in vitro* и *in vivo* (табл. 1.12), особенно в отношении грамотрицательных микроорганизмов [401, 641].

Введение в 8 положение атома азота привело к широкому классу антибактериальных средств — 1,8-нафтиридинам, о чем уже было упомянуто.

Таблица 1.12

Замещение при С(8) и активность 7-*R*-производных
фторхинолонов (MIC, мкг/мл)

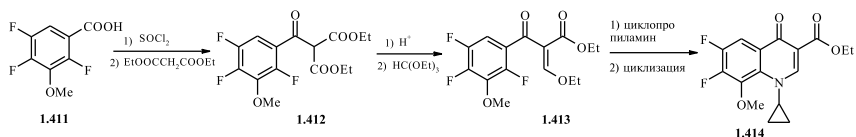


R ⁷	R ⁸	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
3-CH ₂ NHEt- Пирролидин-1-ил	H	0,2	1,6	0,4
3-CH ₂ NHEt- Пирролидин-1-ил	F	0,05	0,025	0,4
3-CH ₂ NHEt- Пирролидин-1-ил	CF ₃	0,05	0,4	6,3
Пирролидин-1-ил	H	0,1	0,025	0,1
Пирролидин-1-ил	F	0,05	0,013	0,1
Пирролидин-1-ил	Cl	0,05	0,013	0,05
Пирролидин-1-ил	NO ₂	0,8	0,2	1,6
Пирролидин-1-ил	NH ₂	3,1	0,4	1,6

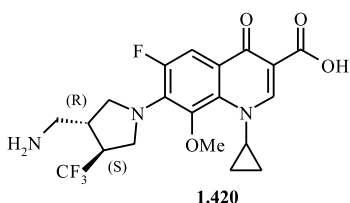
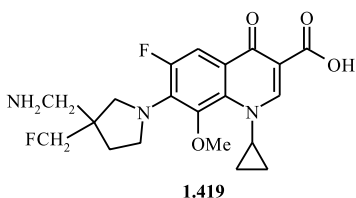
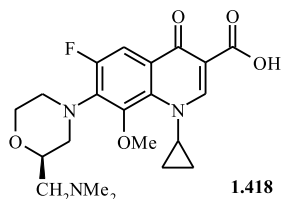
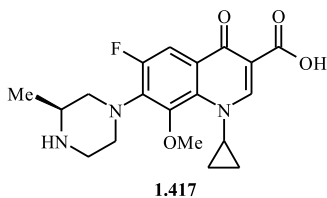
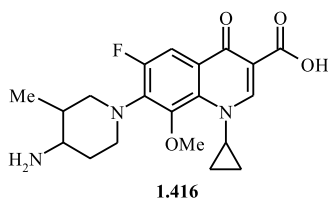
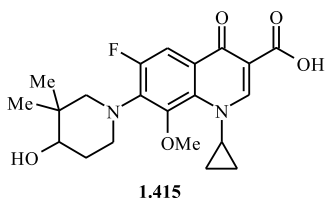
В этом ряду выявлен такой препарат, как *эноксацин* [3, 642, 643], полученный замещением атома хлора в 7-хлор-1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты пиперазином.

Важное значение для повышения антимикробной активности имеет 8-метоксизаместитель, что подтверждено целым рядом патентов [24, 446, 483, 644–659]. Метоксигруппу в положении 8 содержат препараты *моксифлоксацин* и *гатифлоксацин* [660, 661]. Интермедиат в синтезе гатифлоксацина **1.413** синтезируют на основе 2,4,5-трифтор-3-метоксibenзойной кислоты по схеме 1.81 [662]. Синтез гатифлоксацина на основе 3-гидрокси-2,4,5-трифторбензойной кислоты, включающий 13 стадий, описан в работе [663].

Схема 1.81



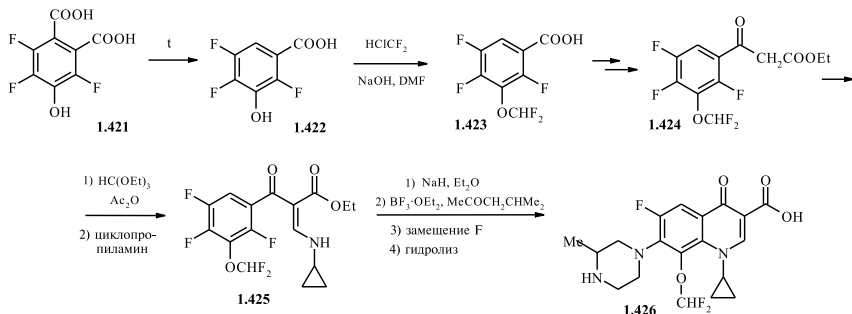
Фторхинолон **1.415**, проявляющий высокую активность в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, получен действием 4-гидрокси-3,3-диметилпиперидина на дифторборатный комплекс 1-циклопропил-6,7-дифтор-8-метокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты [664]. Хинолон **1.416** по активности в отношении *S. pneumoniae* в 4 раза превосходит левофлоксацин [665, 666]. Производное **1.417** дает меньше побочных эффектов, сказывающихся на работе сердца, чем гатифлоксацин [667]. 8-Метокси-1-циклопропилфторхинолон, содержащий в положении 7 остаток диметиламинометилморфолина **1.411**, может применяться для лечения гастрита, рака ротовой полости, препарат имеет низкую токсичность, реже других фторхинолонов вызывает привыкание и диарею [668].



Синтез 8-метокси-1-циклопропилфторхинолона, содержащего в положении 7 остаток 3-фенилпиперазина, описан в патенте [669]. Соединение **1.419** активно в отношении метициллин- и хинолон-устойчивых штаммов *S. aureus* [670]. Синтез 8-метокси-6-фторхинолонкарбоновой кислоты, содержащей в положении 7 оптически активный остаток транс-3-аминометил-4-трифторметилпирролидина **1.420**, описан в работе [452].

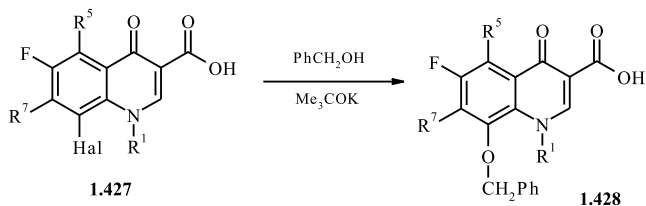
Синтез 8-дифторметокси-1-циклопропил-6-фторхинолона **1.426**, исходя из 3-дифторметокси-2,4,5-трифторбензоилацетата **1.424**, показан на схеме 1.82 [671, 672].

Схема 1.82



Другие аналоги гатифлоксацина и моксифлоксацина — фторхинолоны **1.428**, содержащие бензилокси группу в положении 8, — синтезированы реакцией 8-хлор(фтор)производных с бензиловым спиртом в присутствии *t*-BuOK (схема 1.83) [673].

Схема 1.83

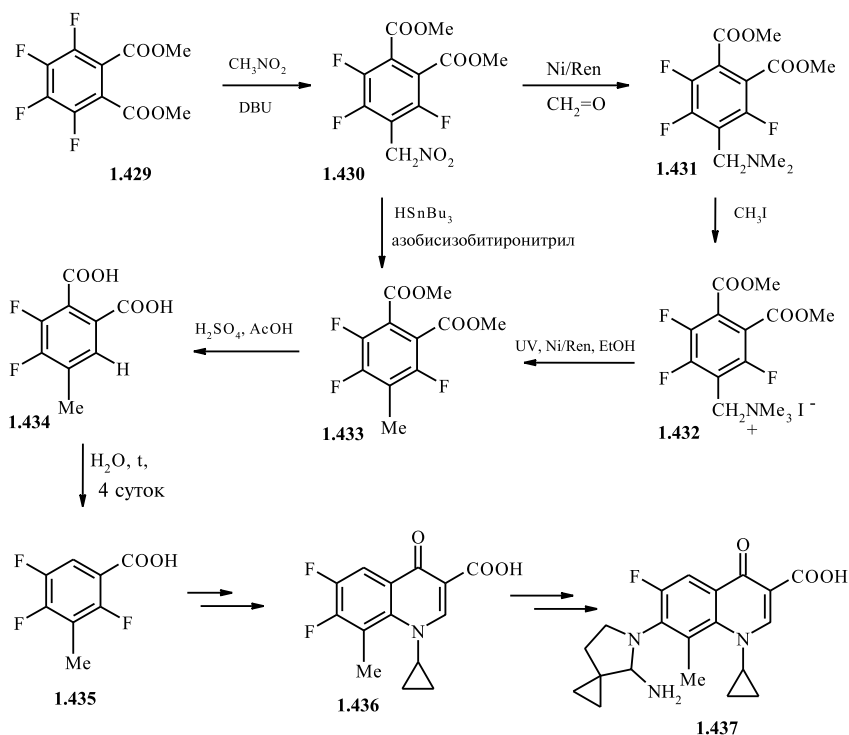


8-Гидроксифторхинолоны были синтезированы циклизацией этиловых эфиров 3-(алкиламино)-2-(2,4,5-трифтор-3-гидрокси)акриловой кислоты [674].

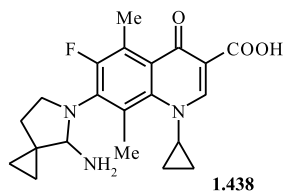
Фторхинолоны, содержащие 8-метильный заместитель, также проявляют высокую антибактериальную активность [657, 675-680]. Так, *оламуфлоксацин*, имеющий большое значение для лечения урологических заболеваний, также содержит метильную группу.

Синтез 8-метилхинолона **1.437** на основе диметилтетрафторфталата **1.429**, который на первой стадии вступает в реакцию с нитрометаном, представлен на схеме 1.84. Диметил-3,5,6-трифтор-4-метилфталат был получен восстановлением либо нитрометильного производного **1.430**, либо четвертичной соли **1.432**. После гидролиза, декарбоксилирования выделяют 3-метил-2,4,5-трифторбензойную кислоту **1.435**, на основе которой известным способом строят фторхинолоновый остов. Для замещения атома F(7) в кислоте **1.436** на остаток спиропиirroлидина предварительно получают дифторборатный комплекс [337].

Схема 1.84



8-Метил- и 8-метокси-1-циклопропил-6-фторхинолоновые кислоты, содержащие в положении 7 остатки 4-амино-3-метил-1-пиперидина, *цис*- и *транс*-4-амино-3-метил-1-пиперидина, 4-метиламино-3-метил-1-пиперидина, 4-этиламино-3-метил-1-пиперидина, 4-циклопропил-амино-3-метил-1-пиперидина, 4-диметиламино-3-метил-1-пиперидина, 4-этоксикарбониламино-3,3-диметил-1-пиперидина, 4-бензилоксикарбониламино-3,3-диметил-1-пиперидина, 4-амино-3,3-диметилпиперидина, (+)-3,3-диметил-4-*t*-бутилоксикарбониламинопиперидина и (-)-4-амино-3,3-диметил-1-пиперидина активны в отношении широкого ряда микроорганизмов, в том числе цiproфлоксацин-резистентных штаммов [479].



7-(5-Азаспиро[2.4]гепт-5-ил)-5,8-диметилхиолин-3-карбоновая кислота **1.438** в несколько раз превосходит по активности в отношении *K. pneumoniae* PCI-602 и *S. aureus* НРС 292 цiproфлоксацин, имеет малую фототоксичность, не вызывает конвульсий при применении в комбинации с фенбуфеном [681].

Наличие в положении 8 атомов фтора, хлора или метоксигруппы придает цитотоксичность [682]. Присутствие атома галогена (фтора или хлора) в положении 8, например в спарфлоксацине и клинафлоксацине, повышает фоточувствительность. На основе 3-бром-2,4,5-трифторбензойной кислоты **1.440**, полученной из оксазолина **1.439** синтезированы 8-бромхинолонкарбоновые кислоты **1.441** (схема 1.85) [683]. Прямое бромирование хинолонов в положение 8 действием N-бромсахарина в присутствии полигидрофторида пиридина описано в работе [684].

8-Хлорхинолонкарбоновая кислота **1.443** получена обработкой незамещенной по положению 8 кислоты SO_2Cl_2 в уксусной кислоте или SOCl_2 в хлороформе (схема 1.86) [685, 686].

Схема 1.85

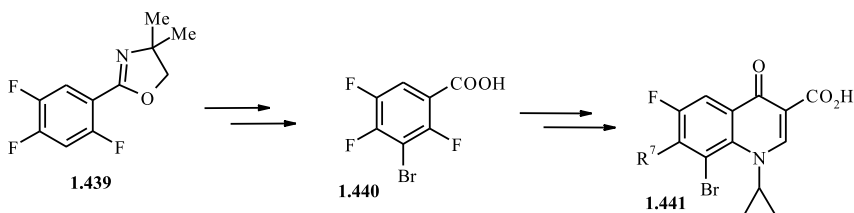
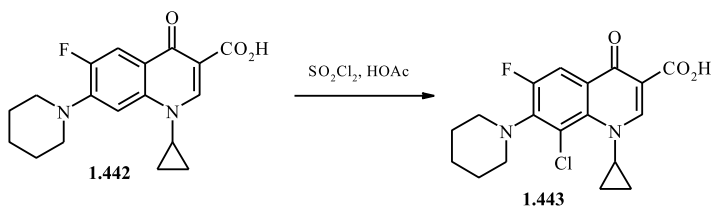
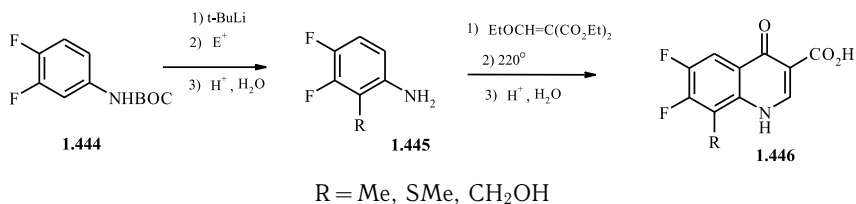


Схема 1.86



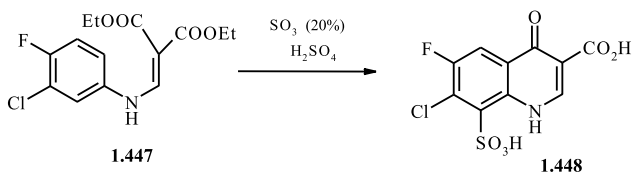
Важнейшим путем модификации положения 8 фторхинолонов является *орто*-металлирование N-(*трет*-бутоксикарбонил)-3,4-дифторанилина **1.444** действием *t*-бутиллития при температуре -78°C и последующая реакция литийпроизводного с электрофилами с образованием 2-замещенных 3,4-дифторанилинов **1.445** после гидролиза. На основе **1.445** синтезированы фторхинолоны **1.446**, замещенные по положению 8 (схема 1.87) [687].

Схема 1.87



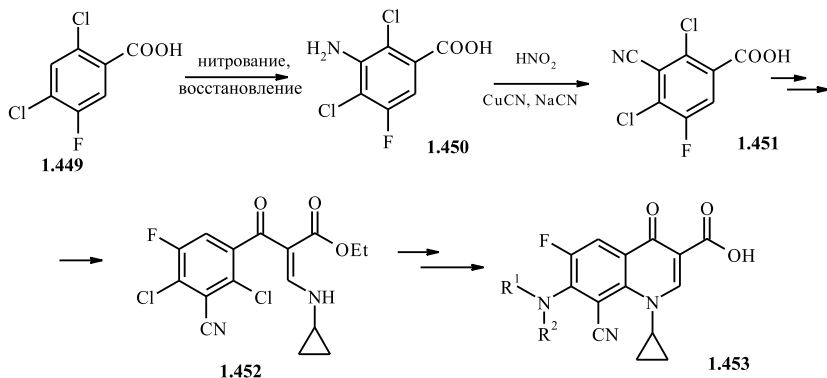
8-Сульфо-7-хлор-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновая кислота **1.448** получена при нагревании диэтил-3-хлор-4-фторанилино-метилемалоната **1.447** в 20 %-м олеуме при температуре $70\text{--}80^\circ\text{C}$ (схема 1.88) [688].

Схема 1.88

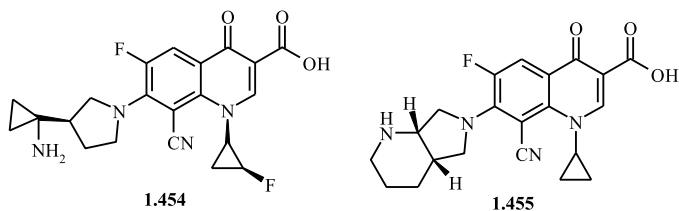


8-Циано-1-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновые кислоты **1.453**, синтезированные по схеме 1.89 [689], активны в отношении широкого спектра бактерий, в том числе к микобактериям туберкулеза.

Схема 1.89



8-Цианохинолинкарбоновая кислота **1.454** обладает высокой антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [690]. 8-Цианохинолон **1.455**, содержащий в положении 7 остаток диазобициклононана, по антибактериальной активности превосходит энрофлоксацин [691].



1.2.9. Выводы о соотношении структура — антибактериальная активность. Для установления корреляции структура — биологическая активность широко используются расчетные методы [692–694]. Виртуальный скрининг является полезным инструментом для идентификации новых ведущих структур [695]. Основное его преимущество — способность поиска таких структур в пределах базы данных молекул, которых нет физически. Виртуальный скрининг в основном связан с использованием трехмерной структурной информации о целевом протеине, чтобы идентифицировать потенциальную активность соединений.

Так, для прогнозирования противопневмококковой активности фторхинолонов разработаны методы установления количественной связи между молекулярной структурой и характеристиками фармакокинетики и фармакодинамики в сочетании с информативным хемометрическим подходом [696]. В качестве параметров, позволяющих прогнозировать противопневмококковую активность, выбраны заряд бензольного кольца, молекулярный объем и коэффициент распределения (табл. 1.13). Авторы предложили вычислять показатель $PC1 = 0,79Q_B + 0,548 \log P + 0,8vol$. Было показано, что активные в отношении *S. pneumoniae* фторхинолоны (тровафлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин) имеют значение $PC1 > 3,9$.

Методами молекулярной механики и молекулярной динамики в работе [697] изучена биоактивная конформация норфлоксацина.

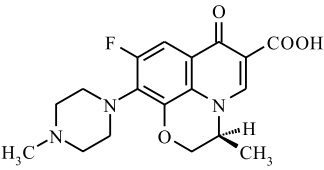
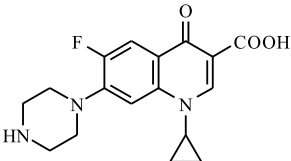
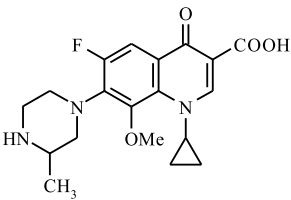
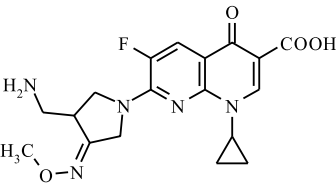
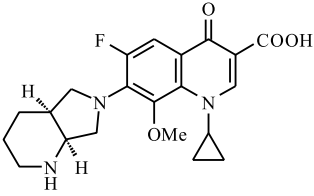
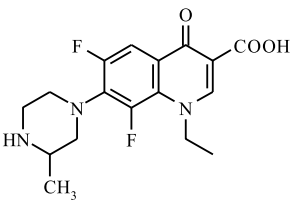
Выявление связи структура–активность в ряду фторхинолонов является объектом многочисленных публикаций [73, 698–701]. Основные выводы о зависимости антибактериальной активности от природы заместителей на отдельных сериях бициклических фторхинолонов с начала 90-х годов остаются достаточно постоянными [702, 703]. Так, водород в положении 2, карбоксильная группа в положении 3 и кетогруппа в положении 4 хинолиновой структуры не могут быть заменены без значительной потери активности. Более того, циклопропильная группа найдена оптимальной для положения 1. Атом фтора в положении 6 повышает внутриклеточное проникновение и активность в отношении грамположительных бактерий. Заместитель в положении 7 оказывает значительное влияние на уровень активности, спектр действия, токсичность. Оптимальными являются азотсодержащие гетероциклы с боковыми цепями. Заместители в положениях 8

Таблица 1.13

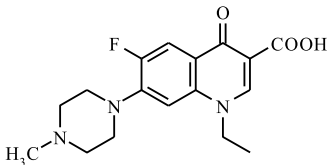
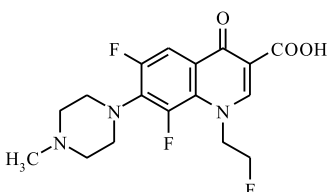
Параметры фторхинолонов, влияющие
на противопневмококковую активность

Название фтор- хинолона	Формула	Q_B (заряд бензо- кольца), \bar{e}	$\log P$ (коэф. распре- деления)	Vol (мо- лекуляр- ный объ- ем), \AA^3
1	2	3	4	5
Норфло- ксацин		0,4728	4,76	875,69
Офло- ксацин		0,9609	4,77	947,01
Эно- ксацин		0,5661	4,43	862,84
Спарфло- ксацин		0,9579	4,77	945,68
Тровафло- ксацин		0,4842	5,12	908,44

Продолжение табл. 1.13

Левифло- ксацин		0,9277	5,42	925,58
Ципрофло- ксацин		0,9704	4,99	1030,12
Гатифло- ксацин		0,9288	5,19	932,73
Гемифло- ксацин		0,5768	4,25	1055,95
Моксифло- ксацин		0,9386	5,11	1055,62
Ломефло- ксацин		0,4790	4,81	895,69

Окончание табл. 1.13

Пефло- ксацин		0,5895	5,81	1035,17
Флеро- ксацин		1,4280	5,02	1024,06

и 5 влияют на общую пространственную конфигурацию. В плане влияния на грамположительные и анаэробные бактерии оптимальной для положения 8 найдена метоксигруппа. Комбинация такой группы с пространственно-затрудненными заместителями в положении 7 ведет к снижению развития резистентности *S. aureus* к фторхинолонам [704].

Вместе с тем, накопление фактического материала не может не приводить к пересмотру существующих данных. В обзоре [705] на примере этиловых эфиров 6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновых кислот более детально проанализированы основные соотношения структура — антибактериальная активность. В зависимости от положения и природы заместителя в хинолоновом фрагменте авторы [705] (со ссылками на других авторов) делают следующие обобщения.

1. Замена атома азота в положении 1 на кислород или углерод дезактивирует молекулу. Оптимальной является этильная группа при атоме N, а также ее биоизостеры, циклопропильная [348, 632, 706–709] *трет*-бутильная [632], метиламино-, 2(4)-(ди)фторфенильный, *n*-оксифенильный [73], фторциклопропильный [545, 710], 2,4-дифтор-5-аминофенильный, 5-фтор-2-пиридиный, 2-амино-3,5-дифтор-2-пиридиный [710] пиперидиный, пиперазининый [708], 2-фтор-4-аминофенильный [711] заместители. Неблагоприятно введение фенильного, *n*-нитрофенильного [711], бензильного [710], морфолинильного [708] заместителя.

2. Неблагоприятно присутствие в положении 2 групп Me, SMe, атома F [73]. Благоприятно [a]тиазолидино-, тиазетаннелирование [73, 710],

3. Замена группы CO₂Et на H, RCO, NN(R)C(S)NR, CO₂Me приводит к снижению или потере активности. Этерификация производными цефалоспорина, пенициллина приводит к активным соединениям «двойного действия». Хорошую активность проявляют

нитроацетильное производное [710], соли аргинина [712]. Благоприятно [b]оксоизотиазоло-, пиридо-, пиримидо-, пиразианоаннелирование [73].

4. Удаление или замена группы $C=O$ приводит к инактивации. Группы SO и SO_2 не являются биоизостерами $C=O$ в хинолонах [73].

5. Введение Hal , OH , OMe , SH , SMe , CHO , CH_2O [73], Et , $NHMe$, NMe_2 , $NHAc$ [710], NH_2 , Me [73, 710] в положение 5 не приводит к повышению активности. По данным работы [545] введение NH_2 повышает активность.

6. Благоприятно введение Hal [710], NO_2 [632], NH_2 [713] в положение 6. По повышению активности заместители можно расположить в следующий ряд: $F > H > NH_2 > Me > Br$ [710]. Неблагоприятно введение $OCHF_2$, пирролидинила-1, 4-метилпиперазинила-1, пиперазинила-1, морфолинила-1 [73], NH_2 [632, 710].

7. Соединения, содержащие заместители H , OH , OEt , CO_2H , Me , Cl , NH_2 , NHR , $NHNNH_2$, $SCH_2CH_2NH_2$ в положении 7, обладают слабой активностью или неактивны. Благоприятно введение 4,5,6-членных азотсодержащих гетероциклов: пиперазинила [73], бициклов [545, 710], пирролидинила, пиперидинила [509, 713, 714], пиперазинила [713]. Они, в свою очередь, могут содержать различные объемные заместители: 2-(фуран-2-ил)- и 2-(тиофен-3-ил)-2-оксоэтил, оксиминоэтил [706, 709], 1,3,4-тиадиазол-2-ил [348, 707]. Соединения с циклопропильным, 1-аминоциклопропильным, винильным, аминометильным [626], амино-*трет*-бутильным [632] заместителями проявляют высокую активность [710]. Благоприятно 1,2,3-триазоло[4,5-*h*]аннелирование [715].

8. Благоприятно сказывается введение групп Me , Cl , F [705], $CH=CH_2$ в положение 8, оксазино[*i*]аннелирование [73, 716], OMe [509, 713], H [632]. Неблагоприятно присутствие групп NO_2 , NH_2 , SMe , F , бензоксазино-, бензотиазино[*i*]аннелирование [73], наличие групп OH , OEt , OCH_2F , OCF_3 [710].

Список литературы

1. Bouzard D. Antibiotics and Antiviral Compounds. Chemical Synthesis and Modification / Eds. R. Krohn, H. A. Kirst, H. Maag. — New York: VCH Publishers Inc, 1993. — P. 183–203.
2. Мокрушина Г. А., Алексеев С. Г., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н. // Журн. Всесоюз. хим. общ-ва им. Д. И. Менделеева. 1991. V. 36. С. 447–455.
3. Sanchez J. P., Rodowski J.W. // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 215–217.
4. Matsumoto J., Miyamoto T., Minamida A. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1984. V. 21. P. 673–679.
5. Патент Кореи № 42386 / S. G. Jang, S. H. Lee // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 104678.

6. Патент Испании № 2050613 / J. Freixas Bazaco, C. Martorell Coca // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 280560.
7. Guo H., Gao Y., Li Z. et al. // Zhongguo Yiyao Gongye. 1991. V. 23, № 12. P. 546–547. // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 235413.
8. Международная заявка № 00280 / M. Kitano, K. Nakamura, T. Kashima // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 194350.
9. Adams M. M., Bats J. W., Nikolaus N. V. et al. // Collect. Czech. Chem. Commun. 2006. V. 71, № 7. P. 978–990.
10. Патент Польши № 154525 / J. Kazimierezak, T. Ryznar, K. Bistalska et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 95554.
11. Shen L. L. Quinolone Antibacterial Agents. — Washington: American Society for Microbiology, 1993. — 89 p.
12. The Quinolones / Ed. T. V. Andriole. — New York: Academic Press, 1988. — 262 p.
13. Bouzard D. Recent Progress in the chemical synthesis of antibiotics. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 249–283.
14. Патент ГДР № 216015 / U. Petersen, K. Grohe, H. J. Zeiler et al. // Chem. Abstr. 1985. V. 102. 6525.
15. Патент ГДР № 216016 / U. Petersen, K. Grohe, H. J. Zeiler et al. // Chem. Abstr. 1985. V. 102. 6526.
16. Патент Китая № 1453270 / J. Xuhu, R. Xintang, Y. Kefeng et al. // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 430151.
17. Патент Венгрии № 41020 / C Warner-Lambert // Chem. Abstr. 1987. V. 106. 102107.
18. Патент Венгрии № 41019 / J. M. Domagala, M. C. Schroeder // Chem. Abstr. 1986. V. 105. 42669.
19. Патент Китая № 1083063 / A. Ying, Y. Wenheng // Chem. Abstr. 1995. V. 122. 290843.
20. Патент Японии № 0551365 / K. Chizuko, O. Masayoshi, A. Kikuo // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 95361.
21. Патент Японии № 9309880 / Watanabe Tsuneo, Umezumi Kazuto // Chem. Abstr. 1998. V. 128. 34693.
22. Патент Японии № 11147875 / Y. Hamada, T. Watanabe, K. Umezumi // Chem. Abstr. 1999. V. 131. 31883.
23. Патент Испании № 2049640 / A. Palomo Coll // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 230676.
24. Патент США № 5097032 / J. M. Domagala, T. F. Mich, J. P. Sanchez // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 7817.
25. Международная заявка № 10144 / S. Stankovic, S. Mitov, C. Stanojovic // Chem. Abstr. 2003. V. 138. 153553.
26. Perrin C. // J. Fluorine Chem. 1996. V. 78, № 2. P. 205–208.
27. Патент РФ № 2206564 / E. I. Maslennikov, B. P. Strunin, V. N. Kalashnik. et al. // Chem. Abstr. 2004. V. 140. 270743.
28. Международная заявка № 06922 / I. Hermecz, G. Kereszturi, L. Vasvari et al. // Chem. Abstr. 1990. V. 113. 231405.
29. Чарушин В. Н., Мокрушина Г. А., Котовская С. К. и др. // Хим.-фарм. журн. 1996. С. 46–48.
30. Coll A. P., Morte S. S. // Afinidad. 2001. V. 58, № 494. P. 276–280 // Chem. Abstr. 2002. V. 136. 183793.

31. Европейский патент № 657448 / R. Zerbes, P. Naab, G. Franckowiak, H. Diehl // Chem. Abstr. 1995. V. 123. 285984.
32. Патент Индии № 170657 / J. M. Khanna, N. Kumar, K. Pandita et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 30783.
33. Патент Испании № 2050594 / М. Е. Маймо Мартин // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 255834.
34. Патент Японии № 0474167 / A. Minamida, T. Hirose, J. Nakano et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 69742.
35. Европейский патент № 461501 / M. Preiss // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 106121.
36. Патент РФ № 2054005 / О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, В. Л. Русinov et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 126. 59973.
37. Патент РФ № 2052454 / Ю. А. Азев, С. Г. Алексеев, В. Л. Русинов и др. // Chem. Abstr. 1996. V. 126. 59874.
38. Guo Y., Liu K., Li G. // Zhengzhou Daxue xuebao Ziran Kexueban. 2001. V. 33, № 3. P. 75–77. // Chem. Abstr. 2002. V. 137. 93673.
39. Leyva E., Monreal E., Hernandez A. // J. Fluorine Chem. 1999. V. 94, № 1. P. 7–10.
40. Патент РФ № 1766921 / О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, Г. А. Мокрушина и др. // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 180827.
41. Патент РФ № 2104271 / J. C. Saukaitis, F. B. Gupton // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 255672.
42. Патент РФ № 1786028 / В. Н. Чарушин, У. М. Джемилев, Г. А. Толстиков и др. // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 249855.
43. Патент Испании № 2010135 / I. Lopez Molina, A. Domingo Coto, A. Palomo Coll // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 8831.
44. Патент Испании № 2046091 / A. Ramos Gonzalez, J. Pastor Fernandez, J. L. Garcia Navia et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 323281.
45. Hsu C. Y., Chang C. W., Hsieh W. K. et al. // Huaxue. 2002. V. 60, № 1. P. 33–38 / Chem. Abstr. 2002. V. 137. 279110.
46. Патент Испании № 2049631 / A. Ramos Gonzalez, J. J. Vaguero Lopez, J. L. Novella Robisco et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 230796.
47. Патент Испании № 2049630 / J. Alvarez-Builla Gomez, J. J. Vaguero Lopez, J. L. Gareia Navio et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 230797.
48. Richardson T. O., Shanbhag V. P., Adair K., Smith S. // J. Heterocycl. Chem. 1998. V. 35. P. 1301–1304.
49. Pintilic L., Oniscu C., Voiculescu C. et al. // Roum. Biotech. Lett. 2003. V. 8, № 3. P. 1030–1309.
50. Патент Индии № 178696 / N. Kumar, P. Bhandari // Chem. Abstr. 2004. V. 141. 225535.
51. Mohri K., Kanie A., Horiguchi Y., Isobe K. // Heterocycles. 1999. V. 51, № 10. P. 2377–2384.
52. Международная заявка № 40164 / Shin Hyun-Ik, Chang Jay-Hyok, Lee Kyu-Woong // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 430256.
53. Международная заявка № 47260 / C. Gomez, A. Villasante Prieto, P. N. Francisco // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 7733.
54. Международная заявка № 33469 / Shin Hyun-Ik, Choi Bo-Seung, Choi Sang-Chul // Chem. Abstr. 2003. V. 138. 337993.
55. Патент Японии № 155081 / М. Iki, Т. Ikemoto, Т. Sato // Chem. Abstr. 2002. V. 136. 401745.

56. Патент США № 5468861 / Ch. Scopazzi // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 136139.
57. Международная заявка № 56781 / T.A Lee, N.J Park, J. H. Khoo et al. // Chem. Abstr. 2004. V. 141. 89022.
58. Международная заявка № 15477 / E. Dominguez Buron, A. Bosch Arcilagos, J. Martinez Moya // Chem. Abstr. 1996. V. 116.83698.
59. Dai L. Y., Chen Y.Q. // Youji Huaxue. 2003. V. 23, № 8. P. 836–840.
60. Патент ФРГ № 3426483 / K. Grohe // Chem. Abstr. 1986. V. 105. 60542.
61. Патент Китая № 1338455 / W. Yuncai, C. Rongue, D. Zhijun et al. // Chem. Abstr. 2003. V. 138. 287533.
62. Международная заявка № 36408 / S. Abdul-Rahman // Chem. Abstr. 2001. V. 135. 5534.
63. Chen Y., Dai L. // Chin. J. Chem. Eng. 2001. V. 9, № 3. P. 310–313.
64. Международная заявка № 13103 / J. L. Randall // Chem. Abstr. 2004. V. 140. 163716.
65. Международная заявка № 108680 / Muto Makoto, Miura Manabu, Kitagawa Yutaka // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 38158.
66. Международная заявка № 85692 / Pulla Reddy Muddasani, Venkaiah Chowdary Nannapaneni // Chem. Abstr. 2001. V. 135. 371649.
67. Европейский патент № 1160241 / T. Schwalbe, S. Taghavi-Moghadam, R. Rueger // Chem. Abstr. 2002. V. 136. 20088.
68. Vales M., Lokshin V., Pepe G. et al. // Synthesis. 2001, № 16. P. 2419–2426.
69. Hay A. M., Hobbs-Dewitt S., MacDonald A. A., Ramage R. // Tetrahedron Lett. 1998. V. 39, № 47. P. 8721–8724.
70. Egawa H., Kataoka M., Shibamori K. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 181–185.
71. Патент Японии № 03287577 / A. Kikuo, O. Masayoshi, H. Kenji, K. Chizuko // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 235611.
72. Kalkote U. R., Sathe V. T., Kharul R. K. et al. // Tetrahedron Lett. 1996. V. 37, № 37. P. 6785–6786.
73. Мокрушина Г. А., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н. // Хим.-фарм. журн. 1993. Т. 27, № 5. С. 5–19.
74. Albrecht R. // Prog. Res. 1977. V. 21. P. 9–104.
75. Hogberg T., Khanna I., Drase S. D. et al. // J. Med. Chem. 1984. V. 27. P. 306–310.
76. Cecchetti V., Fravolini A., Fringuelli R. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1993. V. 30, № 4. P. 1143–1148.
77. Nishimura Y., Minamida A., Matsumoto K. // Chem. Pharm. Bull. 1988. V. 36. P. 1223–1226.
78. Domagala J. M., Heifetz C. L., Hutt M. P. et al. // J. Med. Chem. 1988. V. 31. P. 991–1101.
79. Matsumoto J., Miyamoto T., Minamida A. et al. // J. Med. Chem. 1984. V. 27. P. 292–301.
80. Wentland M. P., Bailey D. M., Cornett J. B. et al. // J. Med. Chem. 1984. V. 27. P. 1103–1108.
81. Egawa H., Miyamoto T., Minamida A. et al. // J. Med. Chem. 1984. V. 27. P. 1543–1548.
82. Yordis U., Sauter F., Burkart M. et al. // J. Pract. Chem. 1991. V. 333, № 2. P. 267–279.

83. *Toffoli P. P., Rodier N.* // Acta Crystallogr. Sect. C. 1987. V. 43. P. 1745–1748.
84. *Rolston K., Ho D. N., Blanc L.B.* // Chemotherapy (Basel). 1988. V. 34, № 6. P. 448–454.
85. Патент Польши № 187824 / K. Ptaszynska, J. Winiarski, H. Zadelek-Sadezuk et al. // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 422369.
86. *Yoshikazu A., Kazuhiko I., Fujio I. et al.* // J. Med. Chem. 2005. V. 48, № 9. P. 3194–3202.
87. *Levni E., Babich J., Alpert N. M. et al.* // Nucl. Med. Biol. 1993. V. 20, № 1. P. 81–87.
88. *Mitscher A. L., Zavod R. M., Devasthale F. V. et al.* // Chemtech. Januare. Am. Chem. Soc. 1991. P. 50–56.
89. *Izzo P. T., Lee V.J.* // J. Heterocycl. Chem. 1988. V. 25. P. 289–295.
90. *Zhang M. Q., Levshin L., Vanden B. D., Haemers A.* // Eur. J. Med. Chem. 1991. V. 26, № 3. P. 331–334.
91. Патент ФРГ № 3135125 // Chem. Abstr. 1982. V. 96. 181311.
92. Патент Японии № 55092385 / J. Matsumoto, J. Takase, Y. Nishimura // Chem. Abstr. 1980. V. 93. 168305.
93. *Radl S., Kovarova L., Holubek J.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1991. V. 56, № 2. P. 439.
94. *Radl S., Kovarova L.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1991. V. 56, № 11A. P. 2413–2419.
95. Патент Испании № 2016454 / I. Lopez Molina, A. Domingo Coto, A. Palomo Coll // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 29382.
96. Патент Испании № 2009936 / I. Lopez Molina, A. Palomo Coll, A. Domingo Coto // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 8832.
97. Патент Испании № 2010462 / I. Lopez Molina, A. Domingo Coto, A. Palomo Coll // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 8830.
98. Патент Японии № 2279673 / A. Ryoichi, O. Junichi // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 185301.
99. *Turel I., Leban I., Zupancic M. et al.* // Acta Crystallogr. Sect. C. 1996. V. 52. P. 2443–2445.
100. *Ziegler C. B., Bitha N. A., Kuck N. A. et al.* // J. Med. Chem. 1990. V. 33. P. 142–146.
101. *Domagala J. M., Bridges A. J., Culbertson T. P. et al.* // J. Med. Chem. 1991. V. 34. P. 1142–1154.
102. *Hagen S.E., Domagala J. M., Heifetz C. L. et al.* // J. Med. Chem. 1991. V. 34. P. 1155–1161.
103. *Araki K., Kuroda T., Uemori S. et al.* // J. Med. Chem. 1993. V. 36. P. 1356–1363.
104. *Bouzard D., Cesare D. P., Essiz M. et al.* // J. Med. Chem. 1989. V. 32. P. 537–542.
105. *Barbachyn M. R., Hutchinson D. K., Toops D. S. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993. V. 3, № 4. P. 671–676.
106. *Mitscher L. A., Sharma P. N., Chu D. T. W. et al.* // J. Med. Chem. 1986. V. 29. P. 2044–2047.
107. *Atarashi S., Imamura M., Kimura Y. et al.* // J. Med. Chem. 1993. V. 36, № 22. P. 3444–3448.
108. *Tomc F. J., Desiderio J. V., Tsai Y. H. et al.* // Antimicrob. Agents. Chemother. 1989. V. 33. P. 906–914.

109. Патент Японии № 0673013 / М. Ritsumosa, S. Sadahiro // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 108555.
110. Международная заявка № 108680 / М. Muto, М. Miura, Y. Kitagawa // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 38158.
111. Патент Испании № 2017864 / М. Ballester Rodes, N. Palomo, E. Francisco, A. L. Palomo Coll // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 159178.
112. Sheu J. Y., Chen Y. L., Fang K. C. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1998. V. 35, № 4. P. 955–964.
113. Al-Saud Y. A., Halah R. F., Al-Masoudi N.A. // Org. Prepar. Procedures International. 2002. V. 34, № 6. P. 658–664.
114. Hanessian S., Saladino R., Nunez Y.C. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996. V. 6, № 19. P. 2333–2338.
115. Aizikovitch A. Y., Nikonov M. N., Kodess M. I. et al. // Tetrahedron, 2000. V. 56. P. 1923–1927.
116. Shindikar A. V., Viswanathan C.L. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. V. 15. P. 1803–1806.
117. Wang D., Fang Z. // Huaxue Fanying Gongcheng Yu Gongyi. 2003. V. 19, № 3. P. 237–241.
118. Pemuson P., Bouzard D., Cesare D. P. et al. // J. Med. Chem. 1991. V. 34. P. 29–37.
119. Cruz A., Elguero J., Goya P. et al. // J. Chem. Research. 1992. P. 216.
120. Lucero B. A., Gomez C. R. B., Frugulhetti I. C. P. P. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. V. 16. P. 1010–1013.
121. Masoudi A., Iman A.L. // Phosphorus, sulfur, silicon, related elements. 2003. V. 178, № 11. P. 2393–2402.
122. Zheng H., Liu J., Zhang P. // J. Heterocycl. Chem. 2010. V. 47. P. 1411–1414.
123. Liu J., Guo H. // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 3649–3673.
124. Chu D. T. W., Fernandes P. B., Claiborne A. K. et al. // J. Med. Chem. 1985. V. 28. P. 1558–1564.
125. Chu D. T. W., Fernandes P. B., Malezka R. E. et al. // J. Med. Chem. 1987. V. 30. P. 504–509.
126. Dai L. Y., Chen Y. Q. // Chinese Chem. Lett. 2001. V. 12, № 10. P. 875–876.
127. Bowie W. R., Shaw C. E., Chan D. G. W. et al. // Antimicrob. Agenrs. Chemother. 1986. V. 30. P. 590–593.
128. Elipoulos G. M., Ferraro M. J., Reisner E. et al. // Infect. Dis. 1988. V. 10. P. 1–5.
129. Granneman G. R., Snyder K. M., Shu V.S. // Antimicrob. Agenrs. Chemother. 1986. V. 30. P. 689–693.
130. Hardy D. J., Swanson R. N., Hensey D. M. et al. // Antimicrob. Agenrs. Chemother. 1986. V. 31. 1768–1774.
131. Chu D. T. W., Fernandes P. B., Claiborne A. K. et al. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. P. 2363–2369.
132. Падейская Е.Н. // Антибиот. Химиотер. 1998. Т. 43, № 11. С. 38–43.
133. Патент Испании № 2095809 / С. Picornell Darde, P. Gonzalez Hernander, A. Cosme Gonzalez, M. L. Salas Gonzalez // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 135786.
134. Chu D. T. W., Lico I. M., Claiborne A. K., Faubl H. // Can. J. Chem. 1992. V. 70, № 5. P. 1323–1327.

135. Патент Испании № 2020786 / A. Bosch Rovira, F. Marquillas Olondriz, P. Dalmases Barjoan, J. M. Caldero Ges // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 251342.
136. Международная заявка № 12704 / A. Yazaki, J. Yoshida, Y. Niino et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 125. 142699.
137. Hong W. P., Lee K.J. // Synthesis. 2006, № 6. P. 963–968.
138. Kuramoto Y., Ohshita Y., Yoshida J. et al. // J. Med. Chem. 2003. V. 46, № 10. P. 1905–1917.
139. Международная заявка № 23775 / A. Yazaki, J. Yoshida, Y. Niino et al. // Chem Abstr. 1996. V. 125. 247794.
140. Патент Чехии № 271643 / S. Radl, V. Hola // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 171473.
141. Патент Чехии № 273991 / S. Radl, L. Bruna, V. Hola // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 191873.
142. Патент Чехии № 269728 / S. Radl // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 183132.
143. Патент Чехословакии № 268490 / S. Rodl, V. Hola // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 228954.
144. Международная заявка № 80465 / J. Dumas, U. Khire, S. Lasch et al. // Chem. Abstr. 2004. V. 141. 277646.
145. Международная заявка № 97752 / U. Khire, X. G. Liu, D. Nagaratham et al. // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 405813.
146. Патент Германии № 4425649 / W. Bender, W. Roeben, A. Paesens, S. Bartel // Chem Abstr. 1996. V. 124. 261077.
147. Патент Германии № 4425650 / W. Bender, W. Roeben, A. Paesens, S. Bartel // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 289513.
148. Albaneze-Walker J., Murry C., Dormer P. G., Hughes D. L. // Tetrahedron. 2005. V. 61, № 26. P. 6330–6336.
149. Gordeev M. F., Hackbarth C., Barbachyn M. R. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. P. 4213–4216.
150. Yoon S. J., Chung Y. H., Lee C. W. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1997. V. 34. P. 1021–1027.
151. Wang D., Huang L. // Huaxue Shiji. 2004. V. 26, № 1. P. 47–49.
152. Mealy N. E., Castaner J. // Drug. Future. 2002. V. 27, № 11. P. 1033–1038.
153. Международная заявка № 11068 / A. Yazaki, Y. Niino, Y. Ohshita et al. // Chem. Abstr. 1997. V. 126. 305587.
154. Международная заявка № 5373 / S. J. Yoon, H. Yong, C. Lee et al. Chem. Abstr. 1995. V. 123. 32969.
155. Liu Y., Wei Y., Guo H. // Yaoxue Xuebao, 2001. V. 36, № 6. P. 419–422. Chem. Abstr. 2002. V. 136. 325403.
156. Qi Y., Guo H. // Zhongguo Kangshengsu Zazhi, 2001. V. 26, № 2. P. 100–105; Chem. Abstr. 2002. V. 136. 279310.
157. Jasquet J. P., Bouzard D., De Cesare P. et al. // Heterocycles. 1992. V. 34, № 12. P. 2301–2311.
158. Oh Y. S., Cho S.H. // J. Heterocycl. Chem. 1998. V. 35. P. 17–24.
159. Oh Y. S., Lee C. W., Chung Y. H. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1998. V. 35. P. 541–550.
160. Zhang M. Q., Levahin I., Berghe D. V. et al. // Eur. J. Med. Chem. 1991. V. 26. P. 331–334.
161. Международная заявка № 13091 / J. Kuramoto, S. Noda, S. Morayama et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 164147.

162. Международная заявка № 27993 / S. Maruyama, Y. Kuramoto, N. Hayashi et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 123. 169525.
163. Liu Y., Guo H. // J. Med. Chem. 1992. V. 35, № 19. P. 3469–3473.
164. Liu Y., Guo H. // Zhongguo Kangshengsu, 1992. V. 17, № 3. P. 219–222. Chem. Abstr. 1993. V. 118. 38886.
165. Xin T., Ding Y., Zhang X. P. // Yaoxue Xaobao. 1993. V. 28, № 11. P. 865–869.
166. Batori S., Timari H. I. // Heterocycles. 1997. V. 45, № 6. P. 1097–1100.
167. Патент Японии № 06145147 / M. Yokomoto, A. Yazaki, S. Hatono, H. Amano // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 300777.
168. Azev Yu. A., Lork E., Gabel D., Duelcks T. // Mendeleev Commun. 2003, № 4. P. 184–185.
169. Международная заявка № 17074 / M. Karpf, R. Trussardi // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 255837.
170. Патент Японии № 0616642 / M. Yoshuki, Y. Ryonosuke // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 244709.
171. Патент Японии № 05255319 / M. Yokomoto, A. Yazaki, Y. Kuramoto et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 107066.
172. Европейский патент № 393400 / K. Yasuhiro, O. Masayasu, Y. Takashi // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 164195.
173. Yoshikazu A., Ichiro A., Kazuhiko I. et al. // J. Med. Chem. 2005. V. 48, № 9. P. 3443–3446.
174. Jung J. C., Jung Y. J., Park O. S. // J. Heterocycl. Chem. 2001. V. 38. P. 61–67.
175. Jung J. C., Oh S., Kim W. K. et al. // J. Heterocycl. Chem. 2003. V. 40. P. 617–623.
176. Miyamoto T., Matsumoto J. // Chem. Pharm. Bull. 1990. V. 38. P. 3359–3365.
177. Resselaeer N. Y. // J. Heterocycl. Chem. 1991. V. 28. P. 881–883.
178. Miyamoto T., Matsumoto J. // Chem. Pharm. Bull. 1989. V. 37. P. 93–99.
179. Mitscher L. A., Grasey H. E., Clarc G. W. // J. Med. Chem. 1978. V. 21. P. 485–489.
180. Kiely J.S, Huang S., Lesheski L. E. // J. Heterocycl. Chem. 1989. V. 26. P. 1675–1681.
181. Aqui H., Mitani I., Izawa A. et al. // J. Med. Chem. 1977. V. 20. P. 791–796.
182. Chu D. T. W., Lico I. M., Claiborne A. F. // Drugs Exp. Clin. Res. 1990. V. 16. P. 215–226.
183. Айзикович А. Я., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н. // Журн. орган. химии. 1996. Т. 30. С. 43–45.
184. Saloutin V. I., Skryabina Z. E., Bazyl' I. T. et al. // J. Fluorine Chem. 1994. V. 69. P. 119–126.
185. Салоутин В. И., Базыль И. Т., Скрыбина З. Э. // Изв. АН. Сер. хим. 1994. С. 299–302.
186. Saloutin V. I., Bazyl' I. T., Skryabina Z. E. et al. // J. Fluorine Chem. 1995. V. 74. P. 15–18.
187. Салоутин В. И., Базыль И. Т., Скрыбина З. Э. и др. // Журн. общей химии. 1994. Т. 64, № 12. С. 2054–2059.
188. Rao V. V. R., Wentrup C. // J. Chem. Soc., Perkin Trans I. 2002. P. 1232–1235.

189. Naik P. N., Chimatadar S. A., Nandibewoor S. T. // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2009. V. 48. P. 2548–2553.
190. Pucci M. J., Ackerman M., Thanassi J. A. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. V. 54. P. 3478–3484.
191. Molina-Torres C. A., Ocampo-Candiani J., Rendon A. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010. V. 54. P. 2188–2193.
192. Marks K. R., Malik M., Mustaeov A. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. V. 21. P. 4585–4588.
193. Koga H., Itoh A., Muaramura S. et al. // *J. Med. Chem.* 1980. V. 23. P. 1358–1363.
194. Kim C. U., Luh B. Yu. // *Heterocycles.* 1988. V. 27, № 5. P. 1119–1122.
195. Pesson M., Antoine M., Chabassier S. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* 1974. V. 9. P. 585–589.
196. Taguchi M., Kondo H., Inoue Y. et al. // *J. Med. Chem.* 1992. V. 35. P. 94–99.
197. Kim J. W., Lee M. // *Korean J. Med. Chem.* 1993. V. 3, № 1. P. 67–71.
198. Патент США № 166678 / S. Kwiatkowszki, M. Golinski // *Chem. Abstr.* 2003. V. 139. 230631.
199. Birch A. M., Davies R. V., Maclean L., Robinson K. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* 1994, № 4. P. 387–392.
200. Gilis P. M., Haemers A., Bollaert W. // *Eur. J. Med. Chem.* 1980. V. 15. P. 499–502.
201. Radl S., Bartonova M., Kovarova L. // *Cesk Farm.* 1991. V. 40, № 4–5. P. 145–147.
202. Kondo H., Sakamoto F., Kawakami K., Tsukamoto G. // *J. Med. Chem.* 1988. V. 31. P. 221–225.
203. Sakamoto F., Ikeda H., Kondo H et al. // *Chem. Pharm. Bull.* 1985. V. 33. P. 4870–4877.
204. Патент США № 5140033 / M. Schriewer, K. Grobe, A. Krebs et al. // *Chem. Abstr.* 1993. V. 118. 191566.
205. Tanaka K. S. E., Houghton T. J., Kang T et al. // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. V. 16. P. 9217–9229.
206. Patel N. B., Patel A. L., Chauhan H. I. // *Indian J. Chem.* 2007. V. 46B. P. 126–134.
207. Patel N. B., Patel S. D., Patel J. N. et al. // *Int. J. Biol. Chem.* 2011. V. 5, № 1. P. 37–45.
208. Srivastava S., Srivastava S. K., Shukla A. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999. V. 9, № 31. P. 25–28.
209. Al-Soud Y. A., Al-Masoudi N. A. // *J. Brazilian Chem. Soc.* 2003. V. 14, № 5. P. 790–796.
210. Европейский патент № 574231 / W. J. Kim, T. S. Lee, M. H. Park et al. // *Chem. Abstr.* 1994. V. 120. 323600.
211. Цой Е. В., Чарушин В. Н. Азотсодержащие гетероциклы: синтез, свойства, применение. — Астрахань: Изд. Гос. пед. Ун-та, 2000. — С. 56–57.
212. Babu V. H., Manna S. K., Sneha S. K.K., Bhat G. V. // *Indian J. Heterocycl. Chem.* 2004. V. 14, № 3. P. 253–256.
213. Sharma K., Fernandes P. S. // *Indian J. Heterocycl. Chem.* 2006. V. 15, № 3. P. 253–258.
214. Patel N. B., Patel S. D. // *Pharm. Chem. J.* 2009. V. 43, № 6. P. 305–309.

215. *Sharad Shelke, Ganesh Mhaske, Sunil Gadakh, Charnsingh Gill.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. V. 20. P. 7200–7204.
216. *Обанин Г. А., Фокин А. С., Бургарт Я. В., Рыжков О. В.* // Изв. АН. Сер. хим. 2000. С. 1234–1239.
217. *Фокин А. С., Бургарт Я. В., Рыжков О. В., Салоутин В. И.* // Изв. АН. Сер. хим. 2001. С. 662–665.
218. *Kondo H., Sakamoto F., Tsukamoto G.* // J. Med. Chem. 1988. V. 31. P. 221–225.
219. *Clark R. F., Wang S., Ma Z. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. V. 14. P. 3299–3302.
220. Патент США № 5235054 / М. R. Jefson // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 106974.
221. Европейский патент № 364943 / Н. Miyamoto, Н. Yamashita, М. Tomi-naga, Y. Yabuuchi // Chem Abstr. 1990. V. 113. 152466.
222. Патент Японии № 0459765 / Т. Hirose, J. Matsumoto, J. Nakano et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 48358.
223. *Eissenstat M. A., Kuo G. H., Weaver J. D. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995. V. 5, № 9. P. 1021–1026.
224. *Iones R. N., Barry A. L., Thomsberry C.* // Antimicrob. Agents Chemother. 1989. V. 33, № 6. P. 944–950.
225. Патент России № 2098419 / V. V. Lakhina, E. Y. Zinchenko, S. V. Yarot-sky et al. // Chem. Abstr. 1998. V. 128. 243877.
226. *Krishnan R., Lang S. A., Siegel M. M.* // J. Heterocycl. Chem. 1986. V. 23. P. 1801–1804.
227. *Radl S., Chan K. K.* // J. Heterocycl. Chem. 1994. V. 31. P. 437–440.
228. *Маслова М. М., Марченко Н. В., Полшаков В. И., Глушков Р. Г.* // Хим.-фарм. журн. 1993. Т. 27, № 2. С. 57–60.
229. Европейский патент № 1245566 / F. H. Al-Hajjar // Chem. Abstr. 2002. V. 137. 263066.
230. *Kerns R. J., Rybak M. J., Kaatz G. W. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. P. 2109–2112.
231. *Park C. H., Lee J., Jung H. Y. et al.* // Bioorg. Med. Chem. 2007. V. 15. P. 6517–6521.
232. *Nguyen S. T., Ding X., Butler M. M. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. V. 21. P. 5961–5963.
233. *Es T., Staskun B.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1998, № 19. P. 3137–3138.
234. *Makara G., Keseru G. M., Kovacs A.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1994. P. 591–594.
235. *Frank J., Meszaros Z., Komives T. et al.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1980. P. 401–405.
236. *Tian Z., Zhang Z.* // Zhongguo Yiyao Gongue Zazhi. 1991. V. 22, № 8. P. 339–341; Chem. Abstr. 1992. V. 116. 106059.
237. *Culbertson T.P.* // J. Heterocycl. Chem. 1991. V. 28. P. 1701–1703.
238. *Cecchetti V., Fravolini A., Schiaffella F., et al.* // J. Heterocycl. Chem. 1992. V. 29. P. 375–382.
239. *Vysokov V. I., Charushin V. N., Afanasyeva G. B. et al.* // Mendeleev Commun. 1993. P. 159–160.
240. *Agui H., Nakagome T.* // J. Heterocycl. Chem. 1976. V. 13. P. 765–774.

241. Agui H., Komatsu T., Nakagome T. // J. Heterocycl. Chem. 1975. V. 12. P. 557–563.
242. Tamura Y., Fujita M., Chen L. C. et al. // J. Med. Chem. 1982. V. 19. P. 289–296.
243. Miyamoto T., Matsumoto J., Chibo K. et al. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. P. 1645–1656.
244. Remuson P., Bouzard D., Cesare D. P. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1992. V. 29. P. 985–989.
245. Moran D. B., Zigler C. B., Dunne T. S. et al. // J. Med. Chem. 1989. V. 32. P. 1313–1318.
246. Cecchetti V., Fravolini A., Fringuelli R. et al. // J. Med. Chem. 1987. V. 30. P. 465–473.
247. Domagala J. M., Hagen S. E., Heifetz C. L. et al. // J. Med. Chem. 1988. V. 31. P. 503–506.
248. Nakamura S., Akira M., Nakata K. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1989. V. 33. P. 1167–1172.
249. Yoshida T., Yamamoto Y., Yagi N. et al. // Yakagaku Zasshi. 1991. V. 111, № 7. P. 386–392; Chem. Abstr. 1992. V. 116. 41266.
250. Патент Японии № 02184685 / Ya. Ito, H. Kato, E. Etsuchu et al. Chem. Abstr. 1990. V. 114. 6307.
251. Qi J., Li S., Liu M. et al. // Zhongguo Yiyao Gongue Zazhi. 2001. V. 32, № 9. P. 387–389; Chem. Abstr. 2002. V. 137. 154834.
252. Hagen S. E., Domagala J.M. // J. Heterocycl. Chem. 1990. V. 27. P. 1609–1616.
253. Европейский патент № 544981 / Y. M. Domagala, S. E. Hagen, J. S. Kiely // Chem. Abstr. 1993. V. 139201.
254. Kiely J. S. // J. Heterocycl. Chem. 1991. V. 28. P. 541–543.
255. Международная заявка № 14108 / H. Guo, J. Qi // Chem. Abstr. 2003. V. 138. 170223.
256. Европейский патент № 641793 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 123. 198642.
257. Международная заявка № 62734 / T. Saito, T. Jouno, Y. Tani, T. Akiba // Chem. Abstr. 2001. V. 135. 210947.
258. Международная заявка № 24593 / M. Takemura, Y. Kimura, H. Ohki // Chem. Abstr. 1996. V. 125. 247854.
259. Международная заявка № 23782 / M. Takemura, Y. Kimura, K. Kawakami et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 125. 247632.
260. Патент Китая № 1491944 / H. Guo, J. Liu, Y. Wang // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 26506.
261. Liu Z. Y., Yan L., Wang Y. C., Guo H. Y. // Chinese Chem. Lett. 2004. V. 15, № 12. P. 1397–1399.
262. Международная заявка № 22988 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 123. 221604.
263. Патент Японии № 160567 / T. Akiba, Yu. Kitagawa, M. Muto // Chem. Abstr. 2003. V. 138. 401617.
264. Международная заявка № 64037 / J. H. Griffin, J. K. Judice // Chem. Abstr. 2000. V. 132. 35718.
265. Международная заявка № 64051 / P. Fatheree, J. L. Pace, J. K. Judice, J. H. Griffin // Chem. Abstr. 2000. V. 132. 35622.

266. Международная заявка № 29894 / Т. Р. Demuth, R. E. White. Chem. Abstr., 1996. V. 124. 202038.
267. Патент Японии № 892241 / Т. Kaiho, F. Konno, A. Shibato. et al. Chem. Abstr. 1996. V. 125. 58343.
268. Патент США № 5646163 / Т. Р. Demuth, R. E. White // Chem. Abstr. 1997. V. 127. 149086.
269. Международная заявка № 10163 / Т. Р. Demuth, R. E. White // Chem. Abstr., 1994. V. 121. 108551.
270. Международная заявка № 16327 / Т. Р. Demuth, R. E. White // Chem. Abstr., 1992. V. 116. 106118.
271. Патент Японии № 873453 / A. Shoichi, O. Kazunori, O. Yukihisa // Chem. Abstr. 1996. V. 125. 33681.
272. Международная заявка № 66542 / K. Mizuno, Y. Tsuzuki, H. Okada et al. // Chem. Abstr. 2001. V. 135. 242143.
273. Hansen T. M., Gu Y. G., Rehm T. M. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. V. 15, № 11. P. 2716–2719.
274. Goueffon Y., Montay G., Roquet F. et. al. // C. R. Acad. Sci. Ser. 3. 1981. V. 292. P. 37–40.
275. Drugs Future. 1987. V. 11. P. 839–840.
276. Krishnan R., Lang S. A. // J. Pharm. Sci. 1988. V. 77. P. 458–460.
277. Hirose T., Shinsaku M., Matsumoto J., Minami S. // Chem. Pharm. Bull. 1982. V. 30. P. 2399–2404.
278. Патент США № 4620007 / K. Crohe, H. Zeiler // Chem. Abstr. 1982. V. 97. 55793.
279. Sanchez J. P., Gogliotti R.D. // J. Heterocycl. Chem. 1993. V. 30. P. 855–859.
280. Ledoussal B., Bouzard D., Coroneos E. // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 198–200.
281. Международная заявка № 40478 / H. Takahashi, R. Mijauchi, M. Itoh et al. // Chem. Abstr. 2002. V. 136. 401768,
282. Европейский патент № 531958 / V. Cecchetti, A. Fravolini, P. Terni et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 139267.
283. Патент США № 49192 / L. Benoit, A. J. Kim, G. J. Lyle // Chem. Abstr. 2002. V. 136. 340596
284. Cecchetti V., Fravolini A., Palumbo M et al. // J. Med. Chem. 1996. V. 39. P. 4952–4957.
285. Lawrence L., Wu P., Fan L. et al. // J. Antimicrob. Chemother. 2001. V. 48. P. 195–201.
286. Miyauchi R., Kawakami K., Ito M. et al. // Bioorg. Med. Chem. 2009. V. 17. P. 6879–6889.
287. Langer O., Mitterhauser M., Wadsak W. et al. // J. Labell. Comp. Radiopharm. 2003. V. 46, № 8. P. 715–727.
288. Fasani E., Rampi M., Albini A. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. 1999. P. 1901–1907.
289. Патент Кореи № 9510081 / D. Kim, J. Lee, K. Lee, et al. // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 58723.
290. Патент Кореи № 9513146 / J. K. Kim, D. O. Kim, D. J. Kim et al. // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 58724.
291. Патент Кореи № 9601720 / D. Kim, J. Lee, K. Lee, T. Kang. // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 58725.

292. Патент Кореи № 9508314 / J. Kim, K. Lee, J. Lee, S. An // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 58721.
293. Патент Кореи № 9510079 / J. U. Kim, I. H. Cho, Y. I. Shin et al. // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 58722.
294. Патент Испании № 2049636 / C. Palomo // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 280559.
295. Ziegler C. B., Kuck N. A., Harris S. M. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1988. V. 25. P. 1543–1546.
296. Cooper C. S., Klock P. L., Chu D. T. W. et al. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. P. 1246–1252.
297. Ziegler C. B., Curran V. W., Kuck N. A. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1989. V. 26. P. 1141–1145.
298. Hradie P. // Cesk. Farm. 1992. V. 41, № 2. P. 55–61; Chem. Abstr. 1992. V. 117. 251247.
299. Chu D. T. W. // J. Heterocycl. Chem. 1985. V. 22. P. 1033–1034.
300. Патент Японии № 63246366 // Chem. Abstr. 1989. V. 110. 192859.
301. Патент ГДР № 283386 / N. Zupacic, B. Sket, M. Zupan et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 347314.
302. Патент ФРГ № 3517709 / A. H. Naik, G. Schlueter, H. Voegel et al. // Chem. Abstr. 1986. V. 105. 178443.
303. Европейский патент № 67666 / T. F. Mich // Chem. Abstr. 1983. V. 98. 149589.
304. Патент Канады № 1326239 / V. Scherrer-Pangka // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 9424.
305. Международная заявка № 75430 / M. Ruzic, J. Pucelj, Z. Tomsic et al. // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 229882.
306. Патент Канады № 2111181 / N. Zupancic, M. Barbo, B. Sket, P. Zupet // Chem. Abstr. 1995. V. 122. 84399.
307. Патент США № 5051505 / S. W. Park, Y. S. Kim, J. H. Lee // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 48604.
308. Патент Испании № 2077490 / N. Palomo, E. Francisco, O. Solis et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 125. 247630.
309. Европейский патент № 0351889 / I. Hermecz, G. Kereszturi, L. Vasvari et al. // Chem. Abstr. 1987. V. 107. 217650.
310. Wang E., Yao H., Peng S. // Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi. 1991. V. 22, № 10. P. 437–439; Chem. Abstr. 1992. V. 116. 235582.
311. Патент Испании № 2036136 / O. Marquillas, B. Francisco, A. Rovira et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 271202.
312. Патент Испании № 2023608 / O. Marquillas, B. Francisco, A. Rovira // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 48611.
313. Патент Японии № 04295474 / F. Tafusa, H. Yamashita, H. Miyamoto, M. Tominaga // Chem. Abstr. 1993. V. 118. 212904.
314. Международная заявка № 69825 / H. V. Niddam, B. Z. Dolitzky, G. Pilarski, G. Sterimbaum // Chem. Abstr. 2004. V. 141. 174193.
315. Патент Индии № 177148 / S. B. Mody, B. P. Mehta, M. V. Patel et al. // Chem. Abstr. 2004. V. 140. 128430.
316. Патент США № 54643 / L. Berthon-Cedille, M. E. Leguern // Chem. Abstr. 2009. V. 150. 5606.
317. Международная заявка № 06305 / J. Matsumoto, A. Minamida, T. Hirose et al. // Chem. Abstr. 1990. V. 113. 191393.

318. Патент США № 5468861 / U. Petersen, K. Grohe, H. J. Zeiler et al. // Chem. Abstr. 1986. V. 104. 186446.
319. Патент СССР № 1041035 / T. Irikura, H. Koga, S. Murayama // Chem. Abstr. 1982. V. 96. 6607.
320. Wang S., Jia X., Liu M et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. V. 22. P. 5971–5975.
321. Патент СССР № 1029829 / J. Matsumoto, Y. Takase, Y. Nishimura // Chem. Abstr. 1980. V. 93. 168305.
322. Ramanathan S., Agarwal S.P. // Indian Drugs. 1993. V. 30, № 11. P. 571–574.
323. Патент Японии № 06157464 / K. Ataka, M. Oku, M. Kono et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 230674.
324. Патент Германии № 19651687 / T. Himmeler, T. Jaetsch, W. Hallenbach et al. // Chem. Abstr. 1998. V. 128. 102103.
325. Gubert S., Braojos C., Anglaola L. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1992. V. 29, № 1. P. 55–59.
326. Uno T., Okuno T., Taguchi M. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1989. V. 26. P. 393–396.
327. Haemers A., Leysen D. C., Bollaert W. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1990. V. 34. P. 496–497.
328. Международная заявка № 24479 / C. Perrin // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 244705.
329. Liu B., Yang C. H., Xu G. Y. et al. // Bioorg. Med. Chem. 2005. V. 13, № 7. P. 2451–2458.
330. Chu D. T. W., Claiborne A. K., Clement J. J., Plattner J. J. // Can. J. Chem. 1992. V. 70, № 5. P. 1328–1337.
331. Domagala J. M., Hanna L. D., Heifetz C. L. et al. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. P. 394–403.
332. Drugs Future. 1992. V. 17, № 2. P. 114–117.
333. Патент США № 254182 / M. J. Mulvihill, S. H. Shaber // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 56353.
333. Md-Saleh S. R., Chilvers E. C., Kerr K. G. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. V. 19. P. 1496–1498.
335. Yao H., Wang E., Peng S. // Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao. 1993. V. 24, № 5. P. 264–268; Chem. Abstr. 1994. V. 120. 32348.
336. Международная заявка № 16310 / T. P. Demuth, R. E. White. // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 106120.
337. Патент Российской Федерации № 2094432 / I. Hayakama, S. Atarashi, M. Imamura et al. // Chem. Abstr. 1990. V. 113. 132197.
338. Rameshkumar N., Ashokkumar M., Subramanian E. H. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2003. V. 38, № 11–12. P. 1001–1004.
339. Патент Франции № 2501204 / T. Irikura, H. Koga, A. Ito // Chem. Abstr. 1983. V. 98. 4566.
340. Foroumadi A., Davood A., Mirraev M. et al. // Boll. Chim. Farm. 2001. V. 140, № 6. P. 411–416.
341. Goethals P., Volkaert A. // J. Labell. Comp. Radiopharm. 2002. V. 45, № 3. P. 213–216.
342. Патент США № 61895 / C. C. Tzeng, Y. L. Chen, F. N. Ko // Chem. Abstr. 2002. V. 136. 401781.

343. Загидуллин Р. Н., Абдрахманов И. В., Чупахин О. Н., Толстиков Г. А. // Башкир. хим. журн. 1998. Т. 5, № 2. С. 9–11.
344. Патент Кореи № 9703501 / S. Yun, Y. Jung, S. Lee, J. Lee // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 207914.
345. Li Y., Lu R., Yang A., Zhang Y. // Heterocycl. Commun. 2004. V. 10, № 6. P. 447–450.
346. Патент Японии № 0616665 / М. Kawaguchi, H. Kodama, K. Endo, M. Yoshida // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 245159.
347. Foroumadi A., Emami S., Hassanzadeh A. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. V. 15. P. 4488–4492.
348. Foroumadi A., Mansouri S., Kiani Z., Rahmani A. // Eur. J. Med. Chem. 2003. V. 38, № 9. P. 851–854.
349. Foroumadi A., Emami S., Haghighati P., Moshafi M. H. // Pharm. Pharmacol. Commun. 1999. V. 5, № 10. P. 591–594.
350. Международная заявка № 4505 / C. Perrin // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 244711.
351. Патент США № 5395936 / R. H. Manzo, D. A. Allemanni, J. D. Perez // Chem. Abstr. 1995. V. 122. 314576.
352. Европейский патент № 610896 / K. Ogata, Y. Isowaki, H. Nakao, S. Nishihata // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 230795.
353. Патент Испании № 2036941 / O. Marquillas, B. Francisco, A. Rovira et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 77291.
354. Albrecht H. A., Beskid G., al. // J. Med. Chem. 1994. V. 37. P. 400–407.
355. Международная заявка № 4286 / J. L. Randalt, J. E. Godlenski // Chem. Abstr. 1996. V. 125. 33385.
356. Международная заявка № 4247 / J. L. Randalt, J. E. Godlenski. // Chem. Abstr. 1996. V. 125. 33384.
357. Патент Индии № 180479. / N. R. Chatterjee, S. K. Bharat, S. R. Naik // Chem. Abstr. 2004. V. 140. 321246.
358. Gordeev M. F., Hackbarth C., Barbachyn M. R. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13, № 23. P. 4213–4216.
359. Международная заявка № 59116 / M. F. Gordeev, D. V. Patel, M. R. Baebachyn, J. R. Gage // Chem. Abstr. 2002. V. 137. 125148.
360. Hubschwerlen C., Specklin J. L., Baeschlin D. K. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. P. 4229–4233.
361. Международная заявка № 02560 / М. М. Mourelle, C. J. Hugust, R. J. Hidalgo et al. // Chem. Abstr. 2003. V. 138.
362. Международная заявка № 32962 / Ch. Hulschwerlen, J. L. Specklin // Chem. Abstr. 2003. V. 138. 338143.
363. Патент США № 181719 / C. Zhi, G. E. Wright et al. // Chem. Abstr. 2003. V. 139. 261321.
364. Zhi C., Long Z., Manikowski A. et al. // J. Med. Chem. 2006. V. 49, № 4. P. 1455–1465.
365. Международная заявка № 102792 / C. Zhi, G. E. Wright // Chem. Abstr. 2003. V. 138. 55975.
366. Патент Германии № 3504643. / U. Petersen, K. Grohe, J. Hans et al. // Chem. Abstr. 1986. V. 105. 2089346.
367. Патент Китая № 1306001. / Q. Guo, Y. Yang, J. Wang et al. // Chem. Abstr. 2002. V. 137. 154944.

368. Kerns R. J., Rybak M. J., Kaatz G. W. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. P. 2109–2112.
369. Международная № заявка 17916 / B. Shetty // Chem. Abstr. 2002. V. 136. 232324.
370. Патент Чехии № 273048 / L. Novacek, P. Slanina, J. Haklova // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 191865.
371. Darehkordi A., Javanmiri M., Ghazi S., Assar S. // J. Fluorine Chem. 2011. V. 132. P. 263–268.
372. Патент Франции № 2634483 / J. P. Corominas, J. F. Constansa, A. C. Pinol // Chem. Abstr. 1990. V. 112. 55634.
373. Патент США № 5281612 / J. M. Domagala, T. F. Mich, J. B. Nichols // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 270360.
374. Европейский патент № 388298 / C. J. Pares, P. A. Colombo, C. J. Frigola // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 143165.
375. Frigola Y., Pares Y., Corbera Y. et al. // J. Med. Chem. 1993. V. 36, № 7. P. 801–810.
376. Международная заявка № 96221 / G. Hutschiterlen, J. H. Specklin, D. K. Baeschlin et al. // Chem. Abstr. 2004. V. 141. 395540.
377. Международная заявка № 26146 / E. L. Ellsworth, K. M. Hutchings, S. T. Murphy et al. // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 316711.
378. Патент Японии № 11147883 / M. Fujita, K. Chiba, H. Yoshida. // Chem. Abstr. 1999. V. 131. 31880.
379. Frigola Y., Torrens A., Castrillo J. A. et al. // J. Med. Chem. 1994. V. 37, № 24. P. 4195–4210.
380. Патент Канады № 2094082 / J. Corbera-Arjona, J. Frigola-Constansa, J. Pares-Corominas // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 157628.
381. Frigola Y., Vano D., Torrens A. et al. // J. Med. Chem. 1995. V. 38, № 7. P. 1203–1215.
382. Международная заявка № 10191 / D. T. Chu, C. S. Cooper // Chem. Abstr. 1993. V. 118. 6961.
383. Патент Франции № 2500833 / J. Matsumoto, S. Nakamura // Chem. Abstr. 1983. V. 98. 107273.
384. Европейский патент № 0207420 / I. Nayakama, S. Atarashi. // Chem. Abstr. 1987. V. 106. 138267.
385. Патент Японии № 247970 / N. Kato, N. Iwasaki, T. Azuma // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 222604.
386. Международная заявка № 111015 / H. Takahashi, J. Ruroyanagi, R. Miyauchi et al. // Chem. Abstr. 2006. V. 144. 6682.
387. Патент Японии № 06263754 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 122. 105694.
388. Международная заявка № 58923 / M. Takemura, H. Takahashi, H. Ohki et al. // Chem. Abstr. 1999. V. 130. 814231.
389. Международная заявка № 10492 / R. Singh, I. P. Singh, G. Thomas et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 118. 212902.
390. Международная заявка № 09597 / S. E. Hagen, M. J. Sato // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 131179.
391. Международная заявка № 21659 / I. Hayakawa, Y. Kimura, H. Takahashi // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 139131.
392. Патент Японии № 0525162 / A. Murabayashi, T. Iwakawa, K. Uzda // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 95358.

393. Патент Японии № 06145167 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 280557.
394. Патент Японии № 06107657 / V. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 285669.
395. Патент Японии № 05345777 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 298485.
396. Европейский патент № 443498 / Y. Asahina, Y. Fukuda, H. Fukuda // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 256018.
397. Европейский патент № 391169 / U. Petersen, T. Schenke, M. Schriever et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 185466.
398. Kim W. Y., Yung M. H., Lee T. S. et al. // Nam. Korean J. Med. Chem. 1992. V. 2, № 2. P. 139–140.
399. Международная заявка № 04342 / G. J. Yoon, D. Y. Kim, Y. Dae et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 26357.
400. Domagala J. M., Heifetz C. L., Mich T. F. et al. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. P. 445–448.
401. Sanchez J. P., Domagala J. M., Hagen S. E. et al. // J. Med. Chem. 1988. V. 31. P. 983–991.
402. Sanchez J. P., Domagala J. M., Heifetz C. L. et al. // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 1764–1773.
403. Cesare D. P., Bouzard D., Essiz M. et al. // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 4205–4213.
404. Domagala J. M., Hagen S. E., Joannides T. // J. Med. Chem. 1993. V. 36. P. 871–882.
405. Патент Японии № 05112554 / H. Nagano, T. Yokota, Y. Kato. // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 180680.
406. Европейский патент № 0207497 / K. Masuzawa, S. Suzue, K. Hirai et al. // Chem. Abstr. 1987. V. 106. 138268.
407. Патент США № 4990517 / U. Peterson, T. Schenke, A. Krebs et al. // Chem. Abstr. 2003. V. 138. 14018.
408. Патент США № 5607942 / U. Petersen, T. Schenko, A. Krebs et al. // Chem. Abstr. 1990. V. 113. 97462.
409. Европейский патент № 362759 / Y. Nishitani, Y. Nishino, T. Irie // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 6305.
410. Европейский патент № 0304087 / J. P. Sanchez // Chem. Abstr. 1989. V. 111. 153777.
411. Wang Ya., Damu G. L. V., Lu J. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. V. 22. P. 5363–5366.
412. Международная заявка № 49602 / E. L. Ellsworth, C. B. Tayler, S. T. Murphy et al. // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 26640.
413. Hong C. Y., Kim Y. K., Chang J. H. et al. // J. Med. Chem. 1997. V. 40, № 22. P. 3584–3593.
414. Европейский патент № 688772 / J. H. Kwak, Y. N. Jeong, J. I. Oh // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 289515.
415. Международная заявка № 68649 / B. C. Kim // Chem. Abstr. 2001. V. 135. 242153.
416. Hong C. Y., Kim Y. K., Lee Y. H., Kwak J. H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. V. 8, № 3. P. 221–226.
417. Патент США № 5776944 / C. Y. Hong, Y. K. Kim, S. H. Kim et al. // Chem. Abstr. 1998. V. 129. 122580.

418. Cooper C. S., Klock P. L., Chu D. T. W. et al. // J. Med. Chem. 1992. V. 35, № 8. P. 1392–1398.
419. Европейский патент № 541086 / J. Nakano, H. Fukui, H. Hideto et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 180677.
420. Международная заявка № 87100 / H. Choi, S. C. Choi, D. H. Nam, B. S. Choi // Chem. Abstr. 2003. V. 139. 337960.
421. Choi D. R., Shin Y. H., Yang Y. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. V. 14, № 5. P. 1273–1277.
422. Lu K., Liu M., Feng L. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2012. V. 47. P. 619–625.
423. Feng L., Lu K., Liu M. et al // Eur. J. Med. Chem. 2012. V. 55. P. 125–136.
424. Патент Японии № 244380 / T. Nakayama // Chem. Abstr. 2004. V. 141. 225328.
425. Международная заявка № 97634 / N. Ohfa, T. Akiba // Chem. Abstr. 2004. V. 140. 4968.
426. Европейский патент № 550025 / W. J. Kim, M. H. Park, J. D. Ha, K. U. Baik // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 225838.
427. Европейский патент № 550016 / W. J. Kim, M. H. Park, J. D. Ha, K. U. Baik // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 225961.
428. Патент Китая № 1062906 / Y. Yukimoto, T. Kaneuchi, Y. Kimura // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 117137.
429. Kimura Y., Atarashi S., Kawakami K. et al. // J. Med. Chem. 1994. V. 37, № 20. P. 3344–3352.
430. Патент Японии № 0649059 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 133984.
431. Патент Японии № 0649060 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasudo et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 133985.
432. Патент Японии № 201191 / S. Shimizu, T. Makino, T. Kino, H. Nagasawa // Chem. Abstr. 2002. V. 137. 93736.
433. Международная заявка № 8967 / T. Yokota, M. Haramura, A. Okamachi, T. Makino // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 205223.
434. Патент Японии № 06199834 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 300778.
435. Патент Японии № 07300472 / K. Kin, M. Boku, Z. Kawa, K. Haku // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 202037.
436. Патент Японии № 07300460 / K. Kin, M. Boku, Z. Kawa, K. Haku // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 202006.
437. Международная заявка № 00393 / W. Chi, Y. S. Oh, N. D. Kim et al. // Chem. Abstr. 1999. V. 130. 110281.
438. Feng L. S., Liu M. L., Wang S. et al. // Tetrahedron. 2011. V. 67. P. 8264–8270.
439. Международная заявка № 21659 // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 139131.
440. Международная заявка № 09596 // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 171417.
441. Okada T., Sato H., Tsuji T. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1993. V. 41, № 1. P. 132–138.
442. Bucsh R. A., Domagala J. M., Laborde E. et al. // J. Med. Chem. 1993. V. 36. P. 4139–4151.
443. Hagen S. E., Domagala J. M., Gracheck J. A. // J. M. Chem. 1994. V. 37. P. 733–738.

444. *Bouzard D., Kessler R. E., Cesare D. P. et al.* // 30th Inter. Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr. 392. — Atlante. Georgia, 1990.
445. Международная заявка № 02431 / М. Takemura, Y. Kimura, H. Takahashi et al. // Chem. Abstr. 1998. V. 128. 140620.
446. Патент США № 6121285 / М. Takemura, Y. Kimura, H. Takanashi et al. // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 237871.
447. Международная заявка № 19072 / М. Takemura, Y. Kimura, H. Takahashi et al. // Chem. Abstr. 1997. V. 127. 50550.
448. *Inagaki H., Miyauchi S., Miyauchi R.N et al.* // J. Med. Chem. 2003. V. 46, № 6. P. 1005–1015.
449. *Inagaki H., Takeda T., Miyauchi R. N. et al.* // Heterocycles. 2004. V. 63, № 3. P. 699–706.
450. Международная заявка № 113321 / М. Muto, Y. Kitagawa // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 93693.
451. Международная заявка № 54169 / М. Takemura, H. Takahashi, K. Sugita, R. Miyauchi // Chem. Abstr. 1999. V. 130. 52343.
452. *Fukui H., Shibata T., Naito T. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. V. 8, № 20. P. 2833–2838.
453. Патент Китая № 1583724. / H. Guo, Y. Wang, J. Liu, X. Wang // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 460042.
454. Международная заявка № 40037 / М. Takemura, Y. Kimura, K. Kawakami, H. Ohki // Chem. Abstr. 1997. V. 127. 318876.
455. Патент Японии № 07300471 / H. Fukui, T. Shibata, J. Nakano et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 202036.
456. Патент Японии № 09136886 / М. Takemura, Y. Kimura, K. Kawakami et al. // Chem. Abstr. 1997. V. 127. 50548.
457. Европейский патент № 1666477 / Y. Asahina, M. Takei // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 336344.
458. Международная заявка № 111030 / E. L. Ellsworth, S. T. Murphy // Chem. Abstr. 2005. V. 144. 6781.
459. Патент США № 130302 / T. H. Park, S. H. Lee, Ch. Han // Chem. Abstr. 2003. V. 139. 101036.
460. Патент США № 5072001 / S. E. Hagen, M. J. Sato // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 128688.
461. Международная заявка № 09596 / J. M. Domagala, J. S. Kiely, M. C. Schreeder // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 171417.
462. Патент Японии № 0372476 / T. Hayakawa // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 71622.
463. Патент США № 5221676 / E. Laborde, M. Schroeder // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 180755.
464. *Uno T., Kawahata Y., Tsukamoto G.* // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 1025–1028.
465. Патент Японии № 10324686 / H. Kato, S. Yasuda, T. Yoshida // Chem. Abstr. 1999. V. 130. 81420.
466. Международная заявка № 11902 / J. Nakano, H. Eukui, T. Shibata et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 123. 228006.
467. Международная заявка № 26147 / J. Asahina, M. Takei // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 336344.

468. Международная заявка № 26165 / E. L. Ellsworth, R. J. Sciotti, J. T. Stark // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 336263.
469. Международная заявка № 23801 / C. Hubschwerlen, J. L. Specklin, J. P. Surinet et al. // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 316682.
470. *Pinfilie L., Onisku C., Voiculescu Ch. et al.* // Roumanien Biotechnolog. Lett. 2003. V. 8, № 3. P. 1197–1204.
471. Патент США № 216568 / N. J. De Souza, M. V. Patel, P. K. Deshpande et al. // Chem. Abstr. 2003. V. 139. 381387.
472. Международная заявка № 24481 / R. Singh, R. Fathi-Afsher, I. P. Singh et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 57512.
473. Международная заявка № 24479 / C. Perrin // Chem. Abstr. 1993. V. 120. 244705.
474. *Nawata Y., Fukushima M., Nagano H.* // Anal. Sci. 1993. V. 9, № 4. P. 563–564.
475. Патент Индии № 177154 / S. B. Mody, B. P. Mehata // Chem. Abstr. 2004. V. 140. 42197.
476. Патент Индии № 184650 / V. H. Deshpande, T. Ravindranathan. // Chem. Abstr. 2004. V. 141. 174188.
477. *Hilty P., Hubschwerlen C., Thomas A. W.* // Tetrahedron Lett. 2001. V. 42, № 9. P. 1645–1646.
478. *Reddy P. G., Baskaran S.* // Tetrahedron Lett. 2001. V. 42, № 38. P. 6775–6777.
479. Международная заявка № 050107 / M. V. Patel, S. V. Gupte, Y. Chugh et al. // Chem. Abstr. 2003. V. 133. 350154.
480. *Miyamoto T., Egawa H., Shibamori K., Matsumoto J.* // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 1333–1339.
481. *Hu X. E., Kim N. R., Gray J. L. et al.* // J. Med. Chem. 2003. V. 46, № 17. P. 3655–3661.
482. Международная заявка № 14214 / B. Ledaussal, J. Alnstead, J. L. Grey et al. // Chem. Abstr. 1999. V. 130. 237487.
483. Патент США № 6329391 / B. Ledaussal, J. Alnstead, J. L. Grey et al. // Chem. Abstr. 1999. V. 130. 237487.
484. Международная заявка № 22308 / H. Shimazu, Y. Fugimura, Y. Miura // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 163997.
485. Патент Японии № 0348678 / H. Nagano, T. Yokota, Y. Kato // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 49434.
486. Патент Японии № 05112554 / H. Nagano, T. Yokota, Y. Kato // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 180680.
487. Международная заявка № 33108 / G. E. Bowers, M. J. Macielag, X. Xu et al. // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 373817.
488. Патент № США 5407943 / B. Yang // Chem. Abstr. 1995. V. 123. 16593.
489. Международная заявка № 22550 / B. V. Yang // Chem. Abstr. 1993. V. 118. 233896.
490. *Chai Y. C., Liu M., Wang B. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. V. 20. P. 5195–5198.
491. *Chai Y. C., Wang B., Liu M. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. V. 21. P. 3377–3380.
492. *Zhang Y., Li G., Liu M. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. V. 21. P. 928–931.

493. *Huang X., Zhang A., Chen D. et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. V. 20. P. 2859–2863.
494. Патент Франции № 2673426 / C. Perrin // *Chem. Abstr.* 1993. V. 118. 101826.
495. Международная заявка № 16521 / C. Perrin // *Chem. Abstr.* 1993. V. 118. 101824.
496. Международная заявка № 17466 / C. Perrin // *Chem. Abstr.* 1993. V. 118. 80822.
497. Международная заявка № 18497 / C. Perrin // *Chem. Abstr.* 1993. V. 118. 101827.
498. Европейский патент № 424850 / W. J. Kim, M. H. Park, J. H. Oh et al. // *Chem. Abstr.* 1991. V. 115. 114480.
499. *Bouzard D., Cesare D. P., Essiz M. et al.* // *J. Med. Chem.* 1989. V. 33. P. 1344–1352.
500. Европейский патент № 550019 / J. D. Ha, K. U. Baik, T. S. Lee et al. // *Chem. Abstr.* 1993. V. 119. 24996.
501. *McGuirk P. M., Jefson M. R., Mann D.D et al.* // *J. Med. Chem.* 1992. V. 35. P. 611–620.
502. *Huang X. H., Chen D., Wu N et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. V. 19. P. 4130–4133.
503. *Norris T., Braish T. F., Butters M. et al.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 2000. P. 1615–1622.
504. Международная заявка № 19361 / T. F. Braish, D. E. Fox, T. Norris, P. R. Rose // *Chem. Abstr.* 1996. V. 124. 8787.
505. Европейский патент № 976749 / T. Norris // *Chem. Abstr.* 2000. V. 132. 122600.
506. Патент Великобритании № 8228674 / K. Brighty, D. K. Dolvie // *Chem. Abstr.* 1996. V. 124. 289514.
507. Европейский патент № 930297 / C. K. F. Chiu, T. Lewin // *Chem. Abstr.* 1999. V. 131. 116223.
508. Патент Японии № 9208578 / H. Okada, K. Chiba, K. Nakada // *Chem. Abstr.* 1997. V. 127. 248095.
509. *Anquetin G., Rouquayrol M., Mahmoudi N. et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. V. 14, № 5. P. 2773–2776.
510. *Vilsmaier E., Goerz T.* // *Synthesis.* 1998, № 5. P. 739–744.
511. Международная заявка № 01262 / S. K. Moon, G. S. Lee, E. S. Ryoo et al. // *Chem. Abstr.* 1996. V. 124. 317208.
512. Патент США № 5164402 / K. E. Brighty // *Chem. Abstr.* 1993. V. 119. 117227.
513. Европейский патент № 413455 / K. E. Brighty // *Chem. Abstr.* 1991. V. 115. 232216.
514. Международная заявка № 15933 / C. S. Kim, J. W. Kim, J. M. Lee et al. // *Chem. Abstr.* 1995. V. 122. 290839.
515. Международная заявка № 21163 / M. Sakamoto, K. Chiba, Y. Tominaga, A. Minami // *Chem. Abstr.* 1996. V. 124. 55933.
516. Международная заявка № 01260 / M. Fujita, K. Chiba, Y. Tominaga, A. Minami // *Chem. Abstr.* 1996. V. 124. 289279.
517. Международная заявка № 76428 / S. Shimizu, Y. Taki, T. Akiba // *Chem. Abstr.* 2003. V. 139. 261175.

518. *Jacquet J. P., Bouzard D., Kiechel J. R., Remuzon P.* // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32, № 12. P. 1565–1568.
519. Патент Испании № 2092963 / D. C. Picornell, H. P. Gonzalez, M. L. Salas Gonzalez // *Chem. Abstr.* 1997. V. 127. 5021.
520. *Dai S. C., Li G. X.* // *Zhongguo Yigao Gongue Zazhi.* 2000. V. 31, № 3. P. 103–104; *Chem. Abstr.* 2000. V. 133. 43499.
521. Европейский патент № 421668 / P. R. Me Guirk // *Chem. Abstr.* 1991. V. 115. 71648.
522. *Remuzon P., Bouzard D., Guiol C., Jacquet J. P.* // *J. Med. Chem.* 1992. V. 35, № 15. P. 2898–2909.
523. *Remuzon P., Bouzard D., Clemencin C. et al.* // *Eur. J. Med. Chem.* 1993. V. 28, № 6. P. 455–461.
524. Патент Японии № 96075 / N. Ota, T. Shirono, T. Akiba // *Chem. Abstr.* 2003. V. 138. 287534.
525. Патент США № 5147873 / E. F. Kleinman // *Chem. Abstr.* 1993. V. 118. 191156.
526. Европейский патент № 356193 / E. F. Kleinman // *Chem. Abstr.* 1991. V. 114. 228756.
527. Международная заявка № 11194 / H. Okada, K. Chiba, Y. Tominaga, A. Minami // *Chem. Abstr.* 1996. V. 125. 142698.
528. *Ogata M., Matsumoto H., Shimizu S. et al.* // *Eur. J. Med. Chem.* 1991. V. 26, № 6. P. 879–906.
529. Европейский патент № 550019 / W. J. Kim, M. H. Park, J. D. Ha et al. // *Chem. Abstr.* 1993. V. 119. 249936.
530. Европейский патент № 549857 / W. J. Kim, M. H. Park, J. D. Ha et al. // *Chem. Abstr.* 1993. V. 119. 249936.
531. Европейский патент № 589318 / U. Petersen, T. Schenke, K. Grohe et al. // *Chem. Abstr.* 1994. V. 121. 108832.
532. Европейский патент № 424852 / W. J. Kim, M. H. Park, J. H. Oh // *Chem. Abstr.* 1991. V. 115. 114487.
533. Международная заявка № 02123 / E. F. Kleinman // *Chem. Abstr.* 1991. V. 114. 228756.
534. Европейский патент № 622367 / W. J. Kim, M. H. Park, M. H. Kim et al. // *Chem. Abstr.* 1995. V. 122. 105892.
535. Европейский патент № 671391 / T. Himmler, U. Petersen, K. D. Bremm et al. // *Chem. Abstr.* 1996. V. 124. 8852.
536. *Cho S. H., Cho H., Shin Y. J., An S. H.* // *Korean J. Med. Chem.* 1993. V. 3, № 2. P. 162–167.
537. Патент США № 5468742 / U. Petersen, T. Himmler, T. Schenke et al. // *Chem. Abstr.* 1996. V. 124. 232266.
538. Патент Германии № 4120646 / U. Petersen, S. T. Andreas, F. Kunisch et al. // *Chem. Abstr.* 1993. V. 118. 233894.
539. Европейский патент № 523512 / U. Petersen, T. Himmler, T. Schenke et al. // *Chem. Abstr.* 1993. V. 119. 225843.
540. Международная заявка № 12146 / A. Okura, T. Yoshinari, H. Azakawa et al. // *Chem. Abstr.* 1993. V. 118. 147465.
541. Патент Германии № 4301246 / S. Bartel, A. Krebs, F. Kanisch et al. // *Chem. Abstr.* 1994. V. 121. 157539.
542. Европейский патент № 721948 / U. Petersen, M. Ruther, T. Schenke et al. // *Chem. Abstr.* 1996. V. 125. 167807.

543. Патент Германии № 4230804 / Т. Philipps, S. Bartel, A. Krebs et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 157629.
544. Европейский патент № 705828 / U. Petersen, T. Schenke, K. D. Bremm, R. Endermann // Chem. Abstr. 1996. V. 125. 334887.
545. *Inagaki H., Takahashi H., Takemura M.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. V. 14. P. 5193–5198.
546. *Petersen U., Bartel S., Bremm K. D. et al.* // Bull. Soc. Chim. Belg. 1996. V. 105, № 10–11. P. 683–699.
547. Патент Японии № 03188080 / S. Nakagawa, E. Mano, R. Ushijima // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 21064.
548. Патент Германии № 3910663 / М. Schriever, K. Grohe, A. Krebs et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 164031.
549. Европейский патент № 550903 / U. Petersen, A. Krebs, T. Schenke et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 8616.
550. Международная заявка № 15938 / W. J. Kim, T. H. Park, B. J. Kim et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 205332.
551. Европейский патент № 603887 / М. Takemura, Y. Kimura, N. Matsuhashi // Chem. Abstr. 1995. V. 122. 81351.
552. Патент Германии № 19854357 / Т. Himmer, H. Rast // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 4647.
553. Патент Германии № 19854356 / Т. Himmer, W. Hallenbach, H. Rast // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 4646.
554. Патент Германии № 19854355 / Т. Himmer, W. Hallenbach, H. Rast // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 4645.
555. Международная заявка № 103048 / H. Guo, J. Liu // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 422265.
556. Патент Германии № 19652239 / М. Matzke, U. Petersen, T. Jaetsch et al. // Chem. Abstr. 1998. V. 129. 81719.
557. Международная заявка № 15965 / W. J. Kim, T. H. Park, J. G. Park et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 123. 340086.
558. Патент Японии № 06312986 / W. Y. Kimu, T. H. Pasku, M. H. Kimu et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 122. 2907267.
559. Патент США № 5677456 / W. J. Kim, T. H. Park, M. H. Kim et al. // Chem. Abstr. 1997. V. 127. 346380.
560. Международная заявка № 14813 / W. J. Kim, T. H. Park, J. G. Park et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 179618.
561. Европейский патент № 653425 / U. Petersen, T. Schenke, S. Boehm et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 123. 169594.
562. *Kim D. Y., Yung I. C., Lee J. W., Joon G. J.* // J. Korean Chem. Soc. 1998. V. 42, № 1. P. 102–104.
563. Патент Японии № 0673056 / J. Nakano, H. Fukui, H. Ryu et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 1576618.
564. Международная заявка № 19224 / L. B. Bhushan, L. V. Bhushan, S. B. Kumar // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 280194.
565. Патент Японии № 4235982 / S. Kinohita, M. Miyashita, M. Hosaka, K. Hirai // Chem. Abstr. 1993. V. 118. 59598.
566. Международная заявка № 9758 / N. J. De Souza, M. V. Patel, S. V. Gupta et al. // Chem. Abstr. 2002. V. 136. 167388.
567. Международная заявка № 26161 / S. E. Hagen, V. P. Josyula, N. Venkata // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 336347.

568. Патент Японии № 03115277 / Т. Yokota, Е. Mano, R. Ushijima, S. Nakagawa // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 207868.
569. Европейский патент № 520277 / U. Petersen, A. Krebs, T. Schenke et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 49377.
570. Патент Японии № 03181478 / S. Nakagawa, E. Mano, R. Ushijima // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 256021.
571. Патент Франции № 2656611 / J. M. Ruxer, A. Markus, M. Limbert, J. B. Ousaet // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 41321.
572. Патент Японии № 05117238 / H. Shimizu, K. Ochi // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 225848.
573. Международная заявка № 2055 / K. Ochi, H. Shimizu // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 203318.
574. Патент Японии № 04297467 / K. Araki, T. Kuroda, S. Uemori, A. Moriguchi // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 298635.
575. Международная заявка № 9579 / K. Araki, T. Kuroda, S. Uemori et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 118. 22151.
576. Патент Японии № 03148276 / K. Araki, T. Kuroda, S. Uemori et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 6436.
577. Патент Японии № 0366688 / K. Araki, T. Kuroda, S. Uemori et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 232219.
578. Патент Японии № 0348682 / K. Araki, T. Kuroda, S. Uemori et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 71624.
579. Патент Японии № 04217680 / K. Araki, T. Kuroda, S. Uemori et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 233872.
580. Liu K., Guo H. // Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi. 2002. V. 33, № 6. P. 261–265.
581. Патент Франции № 2507183 / T. Irikura, H. Koga, S. Murayama // Chem. Abstr. 1982. V. 96. 6607.
582. Патент Испании № 2010948 / B. J. Freixas // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 185302.
583. Патент Японии № 06172345 / S. Takeda, F. Konno, T. Kaiho et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 122. 332228.
584. Патент Франции № 2706459 / C. Perrin // Chem. Abstr. 1995. V. 123. 169669.
585. Патент Китая № 1097750 / T. Kaiho, S. Takeda, F. Konno. // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 87044.
586. Международная заявка № 24460 / T. Kaiho, S. Takeda, F. Konno et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 270469.
587. Международная заявка № 01676 / F. Konno, A. Shibata, H. Matsuda et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 235458.
588. Ziegler G. B., Bithr P., Lin Y. // J. Heterocycl. Chem. 1988. V. 25. P. 719–723.
589. Ziegler G. B., Kuek N. A., Struhmeyer T. W., Lin Y. // J. Heterocycl. Chem. 1990. V. 27. P. 2077–2079.
590. Нагибина Н. Н., Сидорова Л. П., Ключев Н. А. и др. // Журн. орган. химии. 1997. Т. 33. С. 1548–1555.
591. Нагибина Н. Н., Чарушин В. Н., Сидорова Л. П., Ключев Н. А. // Журн. орган. химии. 1998. Т. 34. С. 461–474.
592. Мочульская Н. Н., Чарушин В. Н., Сидорова Л. П. и др. // Журн. орган. химии. 2000. Т. 36, № 12. С. 1800–1808.

593. Мочульская Н. Н., Сидорова Л. П., Чарушин В. Н. // Изв. АН. Серия хим. 2002. Т. 51. С. 1951–1953.
594. Мочульская Н. Н., Сидорова Л. П., Чарушин В. Н. и др. // Материалы XVIII Менделеев. съезда по общей и прикл. химии, Казань, 2003. С. 101.
595. *Leyva S., Leyva E.* // Tetrahedron. 2007. V. 63, № 9. P. 2093–2097.
596. Патент ГДР № 242042 / J. E. Soler // Chem. Abstr. 1987. V. 106. 50071.
597. Патент Испании № 2051225 / S. Mirallas Giral, J. Pares Corominas, J. Frigola Constansa, M. Ribalta Baro // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 255673.
598. *McPherson III J. C., Runner R., Buxton T.B et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2012. V. 47. P. 615–618.
599. *Herczegh P., Buxton T. B., McPherson III J. C. et al.* // J. Med. Chem. 2002. V. 45. P. 2338–2344.
600. Европейский патент № 2149571 / F. Yasumichi, T. Masanori, A. Yoshkazu et al. // Chem. Abstr. 2009. V. 150. 5922.
601. *Domagala J. M., Peterson P.* // J. Heterocycl. Chem. 1989. V. 26. P. 1147–1158.
602. *Culbertson T. P., Domagala J. M., Peterson P. et al.* // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 1509–1520.
603. *Zhang M. Q., Haemers A., Vandew B. D. et al.* // J. Heterocycl. Chem. 1991. V. 28, № 3. P. 673–683.
604. Патент США № 0049223 / S. W. Elmore, C. S. Cooper, C. C. Schultz et al. // Chem. Abstr. 2001 V. 134. 353259.
605. *Zhang M. Q., Haemers A., Vanden Berghe D. et al.* // J. Heterocycl. Chem. 1991. V. 28, № 3. P. 685–695.
606. *Nam S. H., Ham W. H., Kim K. S. et al.* // Yakhak Hoechi. 1993. V. 37, № 6. P. 615–620; Chem. Abstr. 1995. V. 123. 32919.
607. Международная заявка № 32655 / S. W. Elmore, C. S. Cooper, C. C. Schultz et al. // Chem. Abstr. 2001. V. 134. 353250.
608. Международная заявка № 5192 / Y. Todo, K. Hayoshi, M. Takahata et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 125. 86618.
609. Патент Франции № 2531084 / J. Matsumoto, Y. Nishimura, S. Nakamura // Chem. Abstr. 1984. V. 101. 55088.
610. Европейский патент № 417669 / G. Y. Leshner, B. Singh, M. Reuman, S. J. Daum // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 49428.
611. *Reuman M., Eissenstat M. A., Weaver J. D.* // Tetrahedron Lett. 1994. V. 35, № 45. P. 8303–8306.
612. *Kuo G. H., Eissenstat M. A., Wentland M. P. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995. V. 5, № 4. P. 399–404.
613. *Wentland M. P., Leshner G. Y., Reuman M. et al.* // J. Med. Chem. 1993. V. 36, № 19. P. 2801–2809.
614. Европейский патент № 390215 / T. Yatsunami, H. Yamamoto, Y. Kuramoto et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 24729.
615. *Kiely J. S., Laborde E., Lesheski L. E., Bucsh R. A.* // J. Heterocycl. Chem. 1991. V. 28. P. 1581–1585.
616. Патент Японии № 02264724 / Takakura, T. Yamakawa, I. Kitayama, J. Fujishima // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 247292.
617. *Laborde E., Kiely J. S., Lesheski L. E., Schroeder M.C.* // J. Heterocycl. Chem. 1991. V. 28. P. 191–198.

618. Международная заявка № 08967 / Y. Takeshi, H. Masayuki, O. Akira, M. Toshihiko // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 205223.
619. Патент Японии № 02264759 / N. Hirokazu, T. Yoro, N. Jun et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 185293.
620. Патент Японии № 07309839 / Y. Todo, K. Hayashi, T. Takamatsu et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 317003.
621. Европейский патент № 0348088 / P. R. Meguirk // Chem. Abstr. 1990. V. 113. 132023.
622. Zhang X., Mu F., Robinson B., Wang P. // Tetrahedron Lett. 2010. V. 51. P. 600–601.
623. Международная заявка № 16046 / P. Guerry, S. Jolidon, R. Masciadri et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 125. 142773.
624. Zang Z., Zhou W. // Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi. 2002. V. 33, № 5. P. 209–211.
625. Zang Z., Zhou W. // Tetrahedron Lett. 2005. V. 46, № 22. P. 3855–3858.
626. Zang Z., Zhou W., Yu A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. V. 14. P. 393–395.
627. Frigola J., Colombo A., Mas J., Pares J. // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 399–407.
628. Zhu B., Marinelli B. A., Goldschmidt R. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. V. 19. P. 4933–4936.
629. Патент Японии № 05310703 / M. Fujita, K. Chiba, A. Myamoto, A. Mi-nami // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 35351.
630. Fujita M., Chiba K., Nakano Y. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1998. V. 46, № 4. P. 631–638.
631. Европейский патент № 0209814 / G. Quadro // Chem. Abstr. 1987. V. 106. 156295.
632. Artico M., Mai A., Sbardella G. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. V. 9, № 12. P. 1651–1656.
633. Патент США № 4992449 / P. Bitha, Y. J. Lin // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 247159.
634. Singh R., Fathi-Afshar R., Thomas G. et al. // Eur. J. Med. Chem. 1998. V. 33, № 9. P. 697–703.
635. Международная заявка № 16311 / S. Rajeshwar, F. A. Rahshandeh, T. George et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 106119.
636. Nishimura Y., Hirose T., Okada H. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1990. V. 38, № 8. P. 2190–2196.
637. Miyamoto T., Egawa H., Shibamori K., Matsumoto J. // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 1333–1339.
638. Yan L., Xu B., Ma Z. et al. // Yaoxue Xuebao. 1998. V. 33, № 5. P. 392–395; Chem. Abstr. 1998. V. 129. 316121.
639. Hradil P. // Cesk. Farm. 1992. V. 41, № 6. P. 194–197; Chem. Abstr. 1993. V. 119. 160155.
640. Европейский патент № 0286089 / T. Masahiro, K. Hirokato, I. Yoshimasa et al. // Chem. Abstr. 1989. V. 110. 135248.
641. Sanchez J. P., Bridges A. J., Busch R. A. et al. // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 361–367.
642. Европейский патент № 387802 / P. Di Cesare, D. Bouzard, J. R. Kiechel // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 101973.

643. *Bouzard D., Cesare P., Essiz M. et al.* // J. Med. Chem. 1992. V. 35, № 3. P. 518–525.
644. Патент США № 4638067 / T. P. Culbertson, T. F. Mich, J. M. Domagala et al. // Chem. Abstr. 1984. V. 101. 72740.
645. Патент США № 4665079 / T. P. Culbertson, T. F. Mich, J. M. Domagala et al. // Chem. Abstr. 1984. V. 101. 72740.
646. Европейский патент № 0230295 / K. Masuzawa, S. Suzue, K. Hirai et al. // Chem. Abstr. 1988. V. 108. 75230.
647. Европейский патент № 0241206 / M. Iwata, T. Kimura, Y. Fujiwara et al. // Chem. Abstr. 1989. V. 110. 135095.
648. Патент США № 4822801 / T. F. Mich, J. P. Sanchez, J. M. Domagala // Chem. Abstr. 1986. V. 105. 97485.
649. Патент США № 5051509 / H. Nagano, T. Yokoto, Y. Katoh // Chem. Abstr. 1990. V. 113. 6175.
650. Европейский патент № 0541086 / J. Nakano, H. Fukui, H. Haigoh et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 180677.
651. Европейский патент № 0572259 / T. Kimura, T. Katsube // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 57343.
652. Европейский патент № 0342675 / H. Nagano, T. Yokoto, Y. Katoh // Chem. Abstr. 1990. V. 113. 6175.
653. Патент Японии № 6145167 / Y. Ito, H. Kato. 1994.
654. Патент США № 5677316 / A. Saito, S. Uesato, H. Iwata et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 122. 265399.
655. Международная заявка № 58923 / M. Takemura, H. Takahashi, H. Ohki et al. // Chem. Abstr. 1999. V. 130. 81423.
656. Патент США № 4777175 / T. P. Culbertson, T. P. Mich, J. M. Domagala et al. // Chem. Abstr. 1984. V. 101. 72740.
657. Европейский патент № 0919553 / M. Takemura, Y. Kimura, H. Takahashi et al. // Chem. Abstr. 1998. V. 128. 140620.
658. Международная заявка № 17988 / H. Nagano, Y. Katch, S. Matsubara // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 48335.
659. Патент Китая № 1548435 / X. Tang, X. Tang // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 172897.
660. *Ravikumar K., Sridhar B.* // Acta Crystallogr. C. 2006. V. 62, № 8. P. 478–482.
661. *Keating G. M., Scott L. J.* // Drugs. 2004. V. 64, № 20. P. 2347–2377.
662. Патент Китая № 1461748 / Y. Xiao, D. Yong, L. Li et al. // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 430150.
663. *Liu Y., Tian Z., Guo H.* // Zhongguo Yiyao Gongue Zazhi. 2001. V. 32, № 10. P. 433–437; Chem. Abstr. 2002. V. 137. 201216.
664. Международная заявка № 26145 / E. E. Lee, L. R. Chris, T. C. Bentlej // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 316710.
665. Международная заявка № 85886 / N. J. de Souza, M. V. Patel, P. K. Deshpande et al. // Chem. Abstr. 2002. V. 137. 337873.
666. Международная заявка № 66154 / P. K. Deshpande, S. B. Bhavsar, Y. Chugh et al. // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 153302.
667. Международная заявка № 76458 / H. Takahashi, T. Hagiwara, I. Hayakawa // Chem. Abstr. 2002. V. 137. 279213.
668. Международная заявка № 58928 / F. Hirayama, M. Sano, N. Sakurai, Y. Yokoyama // Chem. Abstr. 1999. V. 130. 814240.

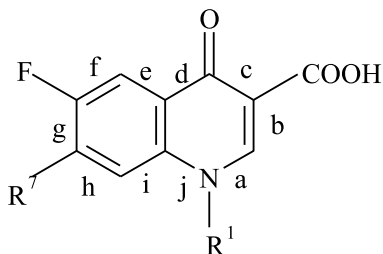
669. Патент Японии № 06271568 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 122. 160683.
670. Международная заявка № 14794 / A. Saito, S. Uesato, H. Iwata et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 122. 265399.
671. Европейский патент № 0352123 / M. Iwata, T. Kimura, T. Inoue et al. // Chem. Abstr. 1990. V. 113. 78178.
672. Патент Японии № 05255183 / M. Iwata, T. Kimura, T. Inoe et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 217312.
673. Патент Германии № 19751948 / R. Gehring, K. Mohrs, W. Heilmann, H. Diehl // Chem. Abstr. 1999. V. 131. 5195.
674. Патент Японии № 06279412 / K. Ataka, M. Oку, Y. Yoneda et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 122. 160486.
675. Патент США № 4874764 // Chem. Abstr. 1988. V. 109. 37744.
676. Патент США № 4935420 // Chem. Abstr. 1988 V. 109. 37744.
677. Патент США № 5859026 / A. Ho, H. Kato. 1999.
678. Патент США № 6121285 / M. Takomura, Y. Kimura, H. Takahashi et al. // Chem. Abstr. 1997. V. 127. 50550.
679. Международная заявка № 26940 / R. Gehring, K. Mohrs, W. Heilmann et al. // Chem. Abstr. 1999. V. 131. 5195.
680. Патент США № 5869661 / K. Ochi, H. Shimizu // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 203318.
681. Патент Японии № 0770110 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1995. V. 123. 233095.
682. Domagala J.M. // J. Antimicrob. Chemoter. 1994. V. 33. P. 655–706.
683. Renau T. E., Sanchez J. P., Domagala J. M. // J. Heterocycl. Chem. 1996. V. 33. P. 1407–1411.
684. Mozek I., Sket B. // J. Heterocycl. Chem. 1994. V. 31. P. 1293–1295.
685. Патент Китая № 1097751 / G. Wu, Y. Ren, K. Ye // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 55800.
686. Патент Китая № 1097418 / Y. Li // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 55807.
687. Carretero J. C., Ruano J. L. G., Vicioso M. // Tetrahedron. 1992. V. 48, № 37. P. 7939–7950.
688. Патент США № 5466808 / J. Saukaitis, F. B. Gupton // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 255672.
689. Европейский патент № 0276700 / M. Schriever, K. Grohe, U. Petersen et al. // Chem. Abstr. 1988. V. 109. 230824.
690. Международная заявка № 30752 / H. Takahashi, R. Miyauchi, M. Take-mura // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 373703.
691. Международная заявка № 31001 / S. Bartel, T. Jaetsch, T. Himmler // Chem. Abstr. 1997. V. 127. 248093.
692. Stepanchikova A. V., Lagunin A. A., Filimonov D. A., Poroikov V. V. // Curr. Med. Chem. 2003. V. 10. P. 225–233.
693. Lagunin A. A., Zakharov A. V., Filimonov D. A., Poroikov V. V. // SAR QSAR Environ. Res. 2007. V. 18. P. 285–298
694. Lei B., Xi L., Li J. et al. // Anal. Chim. Acta. 2009. V. 4, № 644. P. 17–24.
695. Filimonov D. A., Poroikov V. V. In: Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening / Eds. A. Varnek, A. Tropsha. — Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. — P. 182–216.
696. Li X. H., Zhu Z. L., Cheng X. L., Yang X. D. // Хим.-фарм. журн. 2007. Т. 41, № 2. С. 23–28.

697. *Cordero T. M. I., Pedrique A. M., Colman S.T.* // Bol. Socied. Chilena de Quimica. 2000. V. 45, № 1. P. 5–13.
698. *Wagman A. S., Wentland M. P.* In: Comprehensive Medicinal Chemistry II / Eds. J. B. Taylor, D. J. Triggle. V. 7. — Oxford: Elsevier LTD, 2007. — P. 567–596.
699. *Bryskier A.* In: Antimicrobial agents: Antibacterials and Antifungals / Ed. A. Bryskier. — Washington: ASM Press, 2005. — P. 668–788.
700. *Dalhoff A., Schmitz F. J.* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2003. V. 22. P. 203–207.
701. *Peterson L. R.* // Clin. Infect. Dis. 2001. V. 33. P. 5180–5185.
702. Quinolone Antibacterial Agents / Eds. D. C. Hooper., E. Rubinstein. — Washington: ASM Press, 2003.
703. *Al-Trawneh S. A., Zahra J. A., Kamal M. R. et al.* // Bioorg. Med. Chem. 2010. V. 18. P. 5873–5884.
704. *Emami S., Shafiee A., Foroumadi A.* // Mini-Rev. Med. Chem. 2006. V. 6. P. 375–386.
705. *Ботева А. А., Красных О. П.* // Химия гетероцикл. соед. 2009, № 7. С. 963–997.
706. *Letafat B., Emami S., Mohammadhosseini N. et al.* // Chem. Pharm. Buil. 2007. V. 55. P. 894–899.
707. *Foroumadi A., Soltani F., Moshafi M. H., Ashraf-Askari R.* // Farmaco. 2003. V. 58. P. 1023–1027.
708. *Zhao Y. L., Chen Y. L., Sheu J. Y. et al.* // Bioorg. Med. Chem. 2005. V. 13. P. 3921–3926.
709. *Foroumadi A., Mohammadhosseini N., Emami S. et al.* // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2007. V. 340. P. 47–54.
710. Quinolone Antimicrobial Agents / Eds. D. C. Hooper, E. Rubinstein. — Washington: ACM Press, 2003. — 485 p.
711. *Chen Y. L., Fang K. C., Sheu J. Y. et al.* // J. Med. Chem. 2001. V. 44. P. 2374–2378.
712. *De Souza N. J., Gupte S. V., Deshpande P. K. et al.* // J. Med. Chem. 2005. V. 48. P. 5232–5236.
713. *Cecchetti V., Tabarrini O., Sabatini S. et al.* // Bioorg. Med. Chem. 1999. V. 7. P. 2465–2469.
714. *Sugar A. M., Liu X. P., Chen R. J.* // Antimicrob. Agents. Chemother. 1997. V. 41. P. 2518–2524.
715. *Carta A., Palomba M., Paglietti G. et al.* // Bioorg. Med. Chem. 2007. V. 17. P. 4791–4796.
716. *Li Q., Mitscher A., Shen L.L.* // Inc. Med. Res. Rev. 2000. V. 20. P. 231–240.

Глава 2

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ ФТОРХИНОЛОНОВ

В данной главе систематизированы данные о методах синтеза и антибактериальной активности полициклических фторхинолонов по признаку аннелирования циклов к различным граням хинолонового остова.



2.1. [a]-Аннелированные фторхинолоны

Для синтеза [a]-аннелированных фторхинолонов используют два формальных подхода. В первом случае аннелируемый по грани [a] цикл содержится в полупродуктах — аминоакрилатах А или малонатах Б, которые затем циклизуют с замыканием пиридинового кольца в соответствующие фторхинолоны. Второй подход состоит в использовании готовых хинолонов В или Г, а достраивание цикла по грани [a] осуществляется за счет внутримолекулярных циклизаций 1- или 2-замещенных производных [1].

2.1.1. Замыкание пиридинового кольца. Азоло[3,2-a][1,8]нафтиридины **2.2a–в** были синтезированы путем внутримолекулярной конденсации соответствующих этиловых эфиров 2-(азолидин-2-илиден)-3-оксо-3-(2,6-дихлор-3-пиридил-5-фтор)пропионовой кислоты **2.1a–в** в присутствии основания с последующим гидролизом эфирной группы и замещением атома хлора при C⁷ на остаток пиперазина (схема 2.1). Антибактериальная активность **2.2a–в** зависит от природы гетероатома X (S > O > N). Тиазоло[3,2-a]нафтиридинпроизводное **2.2a** проявляет

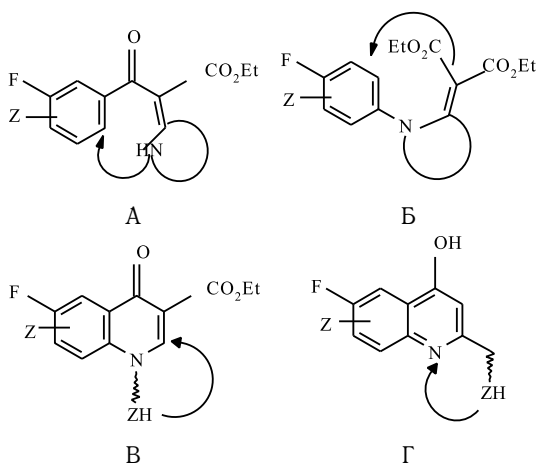
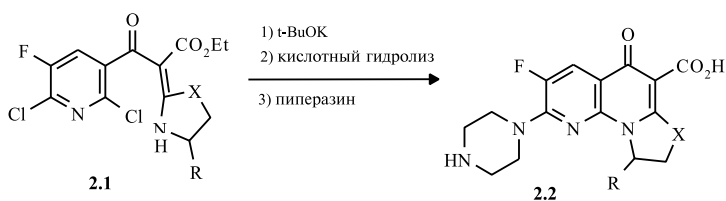


Схема 2.1

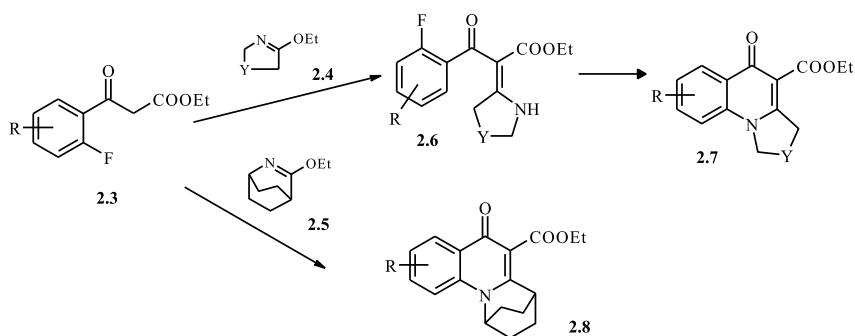


X = S, R = H (**a**); X = O, R = Me, (**б**); X = NMe, R = H (**в**)

высокую антибактериальную активность, сравнимую с офлоксацином и эноксацином [2].

Реакцией иминоэфиров **2.4**, **2.5** с β -кетоефирами **2.3** получены хинолоны **2.7**, **2.8** (схема 2.2), интермедиаты типа **2.6** не во всех случаях были выделены [3].

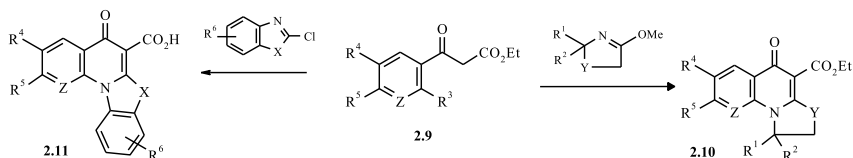
Схема 2.2



R = H, F; Y = CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃, CH₂O

Аналогичный прием использован для получения $[a]$ -аннелированных фторхинолонов **2.10**, **2.11** из фторзамещенных этилацетатов **2.9** (схема 2.3). Циклоконденсация соединений (**2.9**, $R^3 = R^5 = \text{Cl}$, $R^4 = \text{F}$) с 2-хлорбензотиазолом или 2-хлорбензоксазолом в присутствии гидроксида натрия при 160°C в дифенилоксиде позволила получить тетрациклические бензотиазоло[3,2- a]хинолоны и бензоксазоло[3,2- a]хинолоны **2.11**. Конденсация β -кетоефира **2.9** с иминоэфиром дает соответствующие трициклические фторхинолоны **2.10** [4, 5]. 7-(1-Пиперазинил)- и 7-(4-метил-1-пиперазинил)бензотиазоло[3,2- a]хинолоны **2.10** проявляют достаточно высокую активность против ряда бактерий [6, 7].

Схема 2.3



2.9: $Z = \text{N}, \text{CH}, \text{CF}$; $R^4 = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}$. **2.10**: $Y = \text{S}, \text{O}; \text{CH}_2, (\text{CH}_2)_2$; $R^1 = R^2 = \text{H}, \text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2$; $R^5 = \text{Cl}, \text{F}$. **2.11**: $X = \text{S}, \text{O}$; $R^6 = \text{H}, \text{Hal}, \text{COOH}, \text{CN}, \text{AlkO}, \text{AlkS}, \text{NH}_2, \text{AlkNH}$; $R^5 = \text{NR}^1\text{R}^2, \text{AlkS}, \text{AlkO}$

Модификация метода синтеза азоло[3,2- a]хинолонов, основанного на внутримолекулярной конденсации этиловых эфиров 2-(азолидин-2-илиден)-3-оксо-3-(полифторфенил)пропионовой кислоты [8], позволила получить бензо[c]-хинолизин-5-карбоновые кислоты **2.16** и их гидрированные аналоги **2.17** (схема 2.4). Конденсация литий-2-пиридилацетата с 2,4,5-трифторбензоилхлоридом **2.12a** дает трициклический фторхинолон **2.14** без промежуточного выделения интермедиата **2.13**. Каталитическое гидрирование **2.14** в трифторуксусной кислоте позволяет получить гидрированный аналог **2.15**. Из интермедиатов **2.14** и **2.15** были получены хинолонопроизводные **2.16** и **2.17** соответственно, которые более активны к грамотрицательным бактериям, чем к грамположительным, но их активность меньше, чем у ципрофлоксацина [8]. Аналог соединения **2.14**, не содержащий этоксикарбонильной группы, описан в работе [9].

Бензотиазоло[3,2- a]хинолин-3-карбоновая кислота **2.19** синтезирована конденсацией пентафторбензоилхлорида **2.126** с (бензотиазолил)-2-ацетатом в присутствии гидроксида натрия, дальнейшей циклизацией интермедиата **2.18** в диметилевого эфире этиленгликоля в присутствии гидроксида натрия при 160°C и гидролизом сложноэфирной группы в 2N серной кислоте (схема 2.5) [10].

На основе полифторбензоилхлоридов **2.126**, **в** и α -азагетерилацетонитрилов **2.20a–e** разработаны методы синтеза фторсодержащих хинолинохинолонов **2.21**, бензимидазолахинолонов **2.23**, **2.25a, б**, бензотиазолахинолона **2.24** и тиазолахинолона **2.22** (схема 2.6). При ацилировании **2.20a–e** хлорангидридами **2.126**, **в** первоначально образуются

Схема 2.4

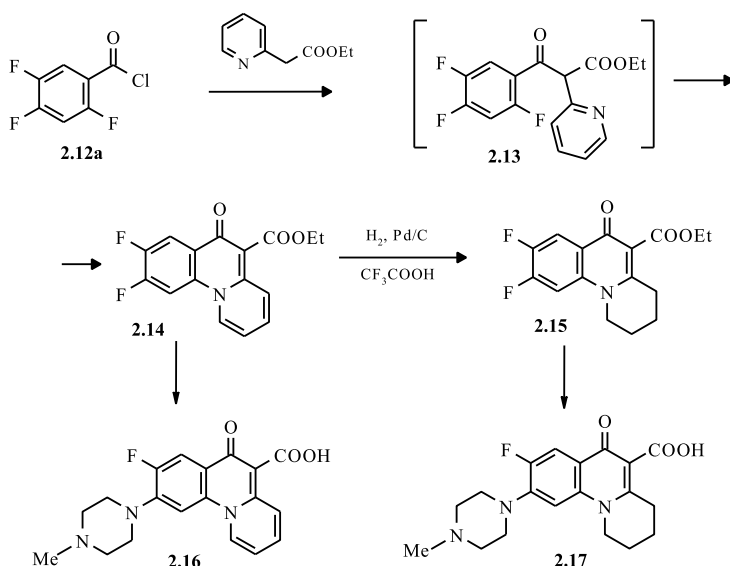
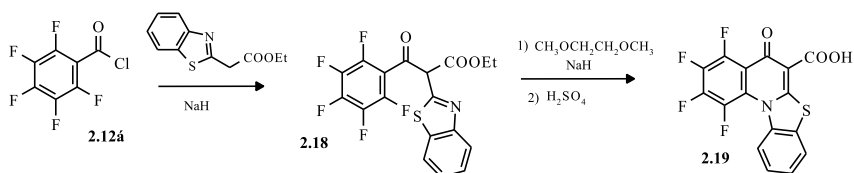


Схема 2.5



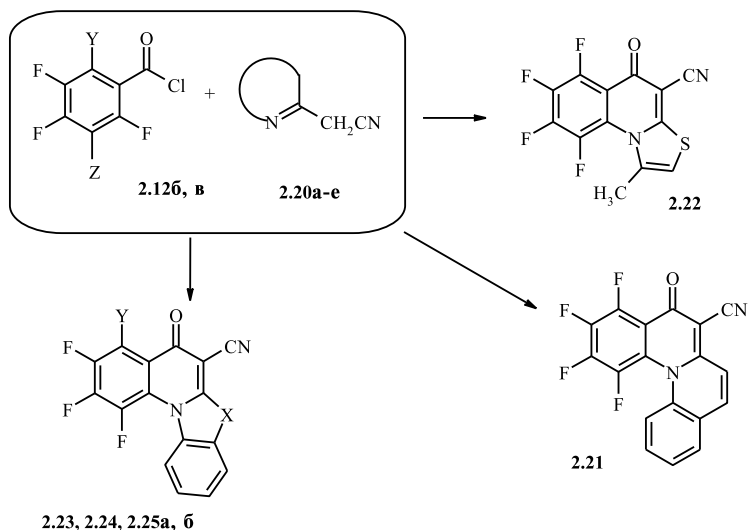
2-(гетерил-2-илиден)-3-оксо-3-полифторфенилпропионитрилы, которые циклизируются в соответствующие нитрилы [a]-аннелированных фторхинолонкарбоновых кислот при нагревании в ДМФА, 2-пирролидоне или ацетонитриле в присутствии DBU [11, 12].

Замыкание пиридинового цикла было использовано также для синтеза тиазетопроизводных, содержащих метильную группу в тиазетидиновом кольце (схема 2.7). Производное тиазетидина **2.26** циклизуется при нагревании в полифосфорной кислоте, образуя изомеры **2.27** и **2.28** в соотношении 10:3 [13].

Производное тиазола[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты **2.30** кроме способа, показанного на схеме 2.1, было синтезировано также из тиазолидинилденмалоната **2.29** (схема 2.8) [14]. Соединение **2.30** проявляет активность в отношении *S. aureus* (МПК 0,14 мкг/мл).

7,8,9,10-Тетрафтор-1,2,4,5-тетрагидро[1,4]оксазино[4,3-*a*]хинолин-4,6-дион **2.33** был получен конденсацией пентафторбензоилпировиноградной кислоты **2.31** с этаноламином в диоксане с последующей циклизацией производного 1,4-оксазин-2-она **2.32** (схема 2.9) [15].

Схема 2.6




2.12: Z = F, Y = F (**б**), H (**в**); **2.20:** : пиридин-2-ил (**а**), хинолин-2-ил (**б**), 1H-бензимидазол-2-ил (**в**), 1-метилбензимидазол-2-ил (**г**), бензтиазол-2-ил (**д**), 4-метилтиазол-2-ил (**е**); **2.23:** X = NCH₃; **2.24:** X = S; **2.25:** X = NH, Y = H (**а**), F (**б**)

Схема 2.7

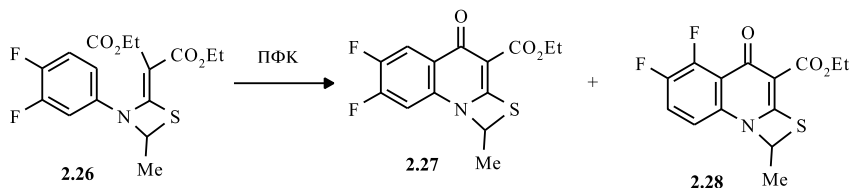


Схема 2.8



Хиноксалоны **2.34** при нагревании в ДМСО в присутствии триэтиламина образуют продукты гетероциклизации — 1,2,3-трифтор-4-*R*-(5*H*)-5-оксохинолино[1,2-*a*]-8*H*-хиноксалин-7-оны **2.35**, по-видимому

Схема 2.9

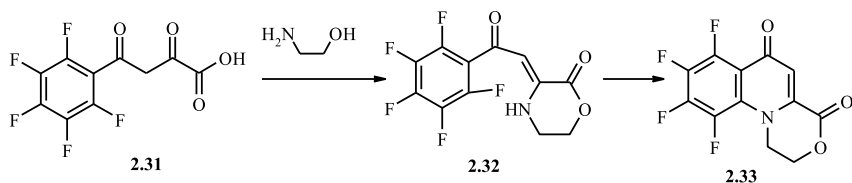
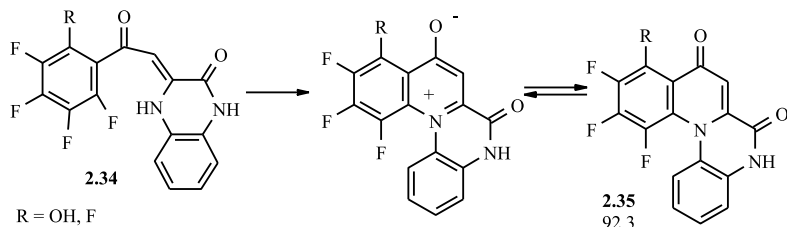


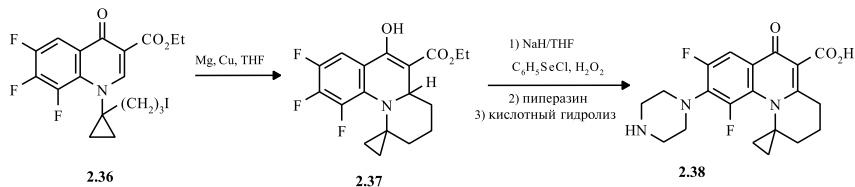
Схема 2.10



за счет полностью ароматического характера возможного цвиттер-иона (схема 2.10) [16, 17].

2.1.2. Циклизация 1-замещенных хинолонов. Нуклеофильное замещение водорода при С -2 может быть использовано для построения [a]-аннелированных хинолонов. Существует всего несколько примеров реализации этого подхода, и все они включают такие производные хинолонов, в которых в ходе реакции в N-заместителе генерируется карбанионный центр. Так, спироциклопропильное производное **2.38** можно получить из фторхинолона **2.36** действием металлического магния и меди, взаимодействием полученного хинолина **2.37** с гидридом натрия, фенилселенохлоридом с последующим окислением, замещением атома фтора на остаток пиперазина и гидролизом этоксикарбонильной группы (схема 2.11) [4].

Схема 2.11

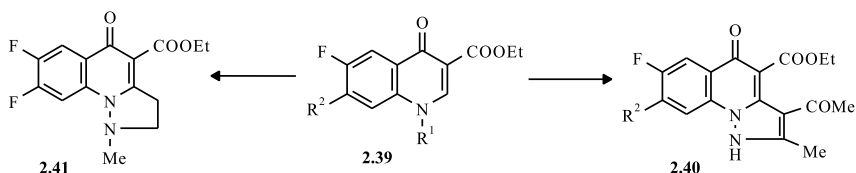


На схеме 2.12 представлен синтез производных пиразоло[1,5-*a*]хинолина **2.40**, **2.41**. При нагревании N-аминохинолонов **2.39a–g** с ацетилацетоном в уксусной кислоте образуются трициклические пиразоло[1,5-*a*]хинолины **2.40a–в**. Химизм реакции включает конденсацию

соединений **2.39** с ацетилацетоном, приводящую к образованию гидразонов, и последующее внутримолекулярное нуклеофильное замещение атома водорода при C^2 . В соответствии с концепцией реакций S_N^H для достижения высокого выхода соединений **2.40** требуется внешний окислитель (барботирование воздуха через реакционную смесь) [18]. *Inco*-замещение ацетильной группы в положении 3 соединений **2.40** на метил или атом брома изучено в работе [19].

Новый метод $[a]$ -аннелирования, в котором исходным веществом является N-метиламинохинолон **2.39г**, описан в работах [20, 21]. Использование тандема 1,4-присоединения к активированным кратным связям и внутримолекулярной реакции Михаэля с последующим окислением и декарбоксилированием приводит к тетрагидропиразоло[1,5-*a*]хинолону **2.41** (схема 2.12).

Схема 2.12



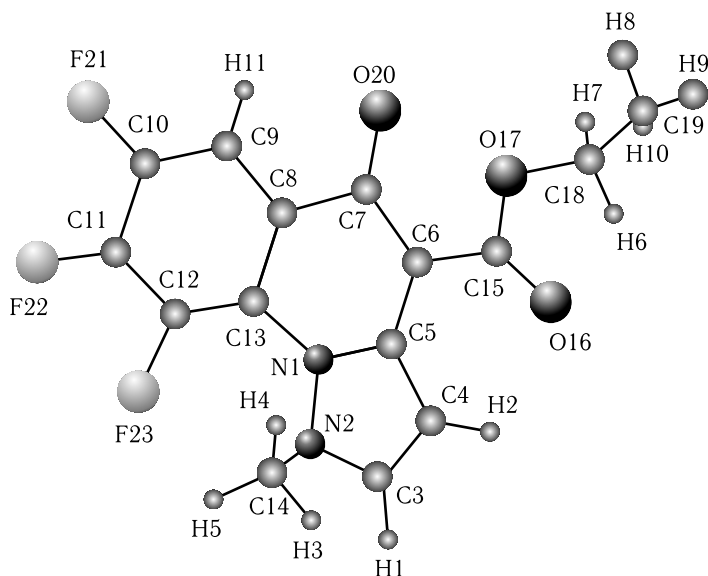
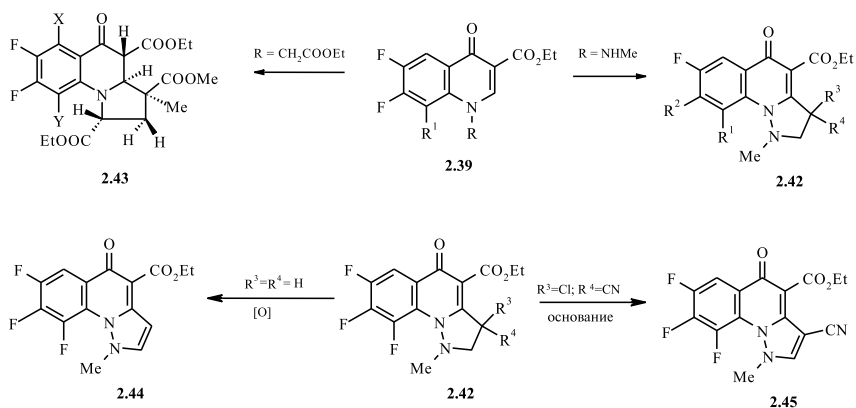
2.39: $R^1 = NH_2$, $R^2 = Cl$ (**a**), F (**б**), 4-метил-1-пиперазинил (**в**); $R^1 = NHMe$, $R^2 = F$ (**г**). **2.40:** $R^2 = Cl$ (**a**), F (**б**), 4-метил-1-пиперазинил (**в**)

Реакция N-метиламинохинолонов с различными эфирами акриловой кислоты или $CH_2=C(CN)Cl$ в присутствии гидроксида натрия дает трициклические аддукты **2.42** (схема 2.13). Описана их трансформация в пиразоло[1,5-*a*]хинолон **2.44** окислением, но с небольшим выходом, и в хинолон **2.45** с высоким выходом при обработке основанием. Структура соединения **2.44** подтверждена данными РСА (рис. 2.1). Трициклическая система практически планарна с небольшим отклонением от плоскости атома азота N2 пиразольного цикла. Новые ингибиторы ДНК-гиразы проявили меньшую активность, чем левофлоксацин к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Была отмечена достаточно высокая активность производных **2.42** в отношении *P. vulgaris* [22].

Реакция N-(этоксикарбонил)метилзамещенных этиловых эфиров 6,7-дифтор-, 6,7,8-трифтор- и 5,6,7,8-тетрафтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот с метилметакрилатом приводит к [3+2] аддуктам, гексагидропираноло[1,2-*a*]хинолонам **2.43**, которые можно рассматривать как предшественники соответствующих $[a]$ -аннелированных фторхинолонов (схема 2.13) [23].

2.1.3. Циклизация 2-замещенных хинолонов. Производное [1,2,4]триазино[1,6-*a*]хинолина **2.47** получено из метилового эфира 6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновой кислоты **2.46a**

Схема 2.13

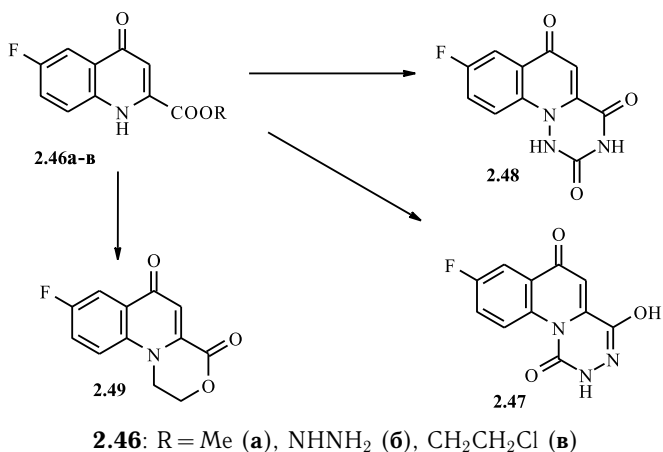
Рис. 2.1. Данные PCA соединения **2.44**

N-аминированием с последующей конденсацией ароилизоцианата и циклизацией полученного α -семикарбазидокарбоксилата (схема 2.14) [24].

8-Фтор-4-гидрокси-1*H*-[1,2,4]триазино[4,5-*a*]хинолин-1,6(2*H*)-дион **2.48** синтезирован конденсацией 6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбогидразида **2.466** с фосгеном (схема 2.14) [25, 26]. 8-Фтор-1,2-дигидро[1,4]оксазино[4,3-*a*]хинолин-4,6-дион **2.49** образуется

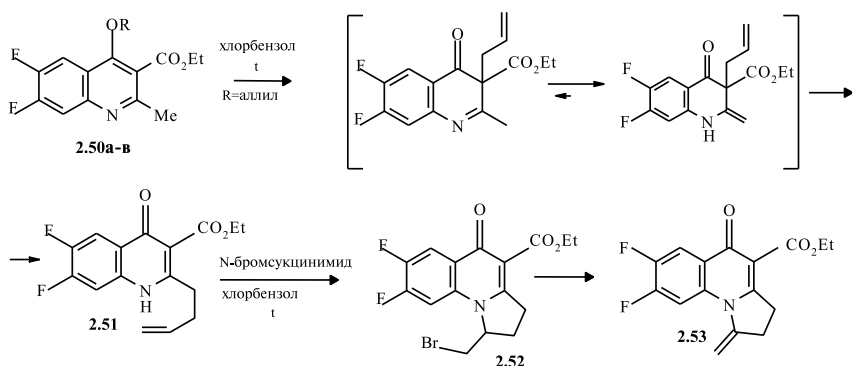
в результате внутримолекулярной циклизации 2-хлорэтил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-2-хиолинкарбоксилата **2.46в** [27].

Схема 2.14



Удобный одностадийный метод синтеза [a]-аннелированных трициклических фторхинолонов предложен в работе [28] (схема 2.15). Исходными соединениями служили 4-(аллилокси)хинолины **2.50a-в**. Миграция аллильной группы в перегруппировке Кляйзена приводит к диенону, а последующая перегруппировка Коупа через таутомерный енамин позволила получить 2-(3-бутенил)-4-хинолон **2.51**.

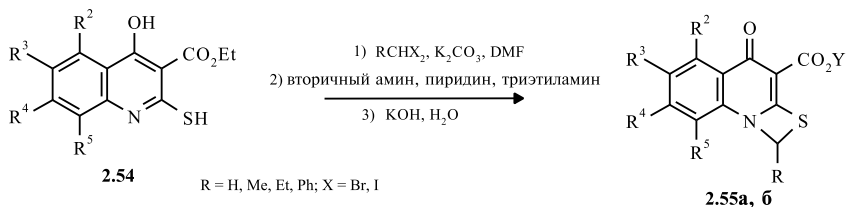
Схема 2.15



Обработка **2.51** бромсукцинимидом и последующее дегидрогалогенирование спиртовым раствором КОН приводит к пирроло[1,2-a]хинолону **2.52**. Это соединение может быть получено термоллизом 4-(2-пропилокси)хинолина **2.50** в кипящем *о*-дихлорбензоле.

Важными интермедиатами в синтезе [a]-аннелированных фторхинолонов являются производные 2-меркаптохинолин-3-карбоновой кислоты **2.54** [13, 29–32]. При обработке соединений **2.54** производными 1,1-дибромэтана или 1,1-дидодэтана в присутствии карбоната калия образуются этиловые эфиры 6,7-дифтор[1,3]тиазето[3,2-a]хинолин-3-карбоновой кислоты **2.55a**, их реакция с циклическими аминами в пиридине в присутствии триэтиламина дает 7-циклоаминопроизводные, после гидролиза которых водным КОН была получена большая группа тиазетопроизводных фторхинолонов **2.55b** (схема 2.16) [10, 13, 33–37].

Схема 2.16



2.54: R², R⁵ = H, F, Cl; R³ = H, F; R⁴ = F, (замещенный)4-пиридиламино, 1-пиперазинил, 1-пирролидинил, 4-метил-1-пиперазинил. **2.55:** Y = Et (**a**), OH (**б**)

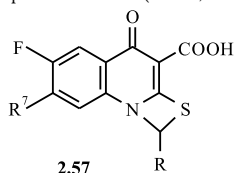
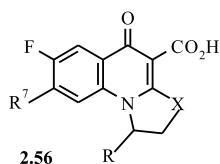
Производные 4-оксо-4H-[1,3]тиазето[3,2-a]хинолин-3-карбоновой кислоты **2.55b**, имеющие в положении 7 остатки пирролидина, пиперидина, морфолина, тиоморфолина, обладают высоким уровнем антибактериальной активности [38–45]. На примере ряда [a]-аннелированных хинолонов показано, что тиазетопроизводные **2.57** более активны, чем тиазолидинохинолоны **2.56** (табл. 2.1) [46]. Следует отметить, что высокой активностью обладают только серосодержащие производные. Замена C(2)-S фрагмента на C=O и C=N в соединениях **2.56** приводит к значительному снижению активности.

В тиазетохинолонах **2.57** на активность влияет природа заместителя в положении 7 (табл. 2.1). А в ряду тиазетохинолонов с 4-метил-1-пиперазиногруппой при C(7) активность определяется размером заместителя при C¹ (H > Me > Et > Ph). Для тиазетохинолонов с пиперазинильной группой при C(7) активность убывает в ряду Me > Ph > H. Наличие атома фтора или метоксигруппы при C(8) увеличивает антибактериальную активность.

Этиловые эфиры 2-меркаптохинолин-3-карбоновой кислоты **2.58** служат также интермедиатами в синтезе производных 5-оксо-1,2-дигидро-5H-тиазоло[3,2-a]хинолин-4-карбоновой кислоты **2.59** и 5-оксо-5H-тиазоло[3,2-a]хинолин-4-карбоновой кислоты **2.61** [47, 48] (схема 2.17). При взаимодействии меркаптопроизводных **2.58** с производным хлорацетона в присутствии триэтиламина в дихлорметане или хлороформе при комнатной температуре и циклизации полученного

Таблица 2.1

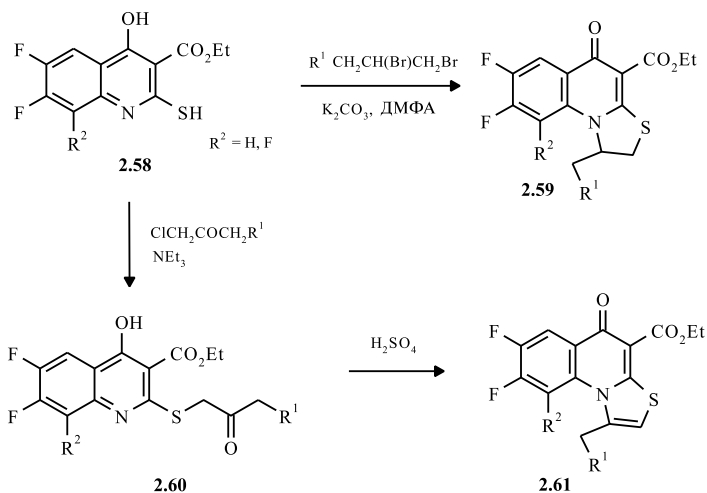
Активность некоторых [a]аннелированных фторхинолонов (MIC, мкг/мл)



Соед.	R ⁷	R(X)	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
2.56	4-Метилпиперазинил	H(S)	0,39	0,20	1,56
2.56	4-Метилпиперазинил	Me(O)	12,5	12,5	> 25
2.56	4-Метилпиперазинил	H(NMe)	100	50	100
2.57	Пиперазинил	Me	0,05	0,0125	0,2
2.57	4-Метилпиперазинил	Me	0,1	0,025	0,39
2.57	Морфолинил	Me	0,1	0,1	0,39
2.57	Тиоморфолинил	Me	0,025	0,2	0,39

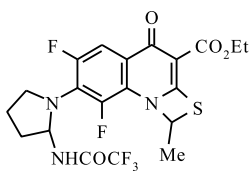
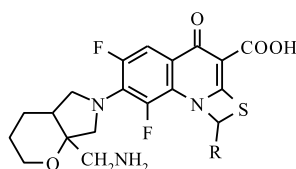
продукта **2.60** в концентрированной серной кислоте были синтезированы тиазолохинолины **2.61** [48]. Дигидропроизводные **2.59** были получены циклизацией меркаптохинолинов **2.58** с производными 2,3-дибромпропана в диметилформамиде в присутствии карбоната калия при температуре 50 °С в течение 3–4 ч [49].

Схема 2.17

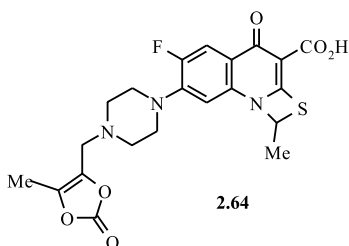
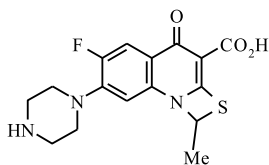
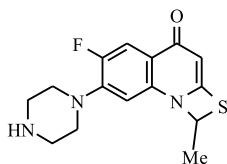


2.1.4. Модификация [a]-аннелированных фторхинолонов.

Модификация положения 7 тиазето[3,2-*a*]хинолонов позволила получить новые антибактериальные средства **2.62**, **2.63**. *n*-Толуолсульфонатная соль соединения **2.62** проявляет высокую активность к *E. coli* *NIH* *JC-2* (МПК 0,05 мг/мл) [50]. Тиазетопроизводные с остатком 1-аминометил-2-окса-7-азабицикло[3.3.0]окт-3-ила в положении 7 **2.63** подавляют *H. pylori* [51]. Синтез 7-[(*S*)-3-трифторацетиламинометил-1-пирролидинил]-1*H*,4*H*-[1,3]тиазето[3,2-*a*]хинолин-3-карбоновой кислоты описан в патенте [39], 7-[(*S*)-3-трифторацетиламино-1-пирролидинил]-производного — в патенте [50], 7-(3-амино-1-пирролидинил)-производного — в патентах [40, 52, 53].

**2.62****2.63**

6-Фтор-1-метил-7-[4-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)-метил-1-пиперазинил]-4-оксо-4*H*-[1,3]тиазето[3,2-*a*]хинолин-3-карбоновая кислота является новым трициклическим фторхинолоном (*прулифлоксацин*) **2.64** [54]. В организме эстеразы метаболизируют *прулифлоксацин* до *улифлоксацина* **2.65** [55].

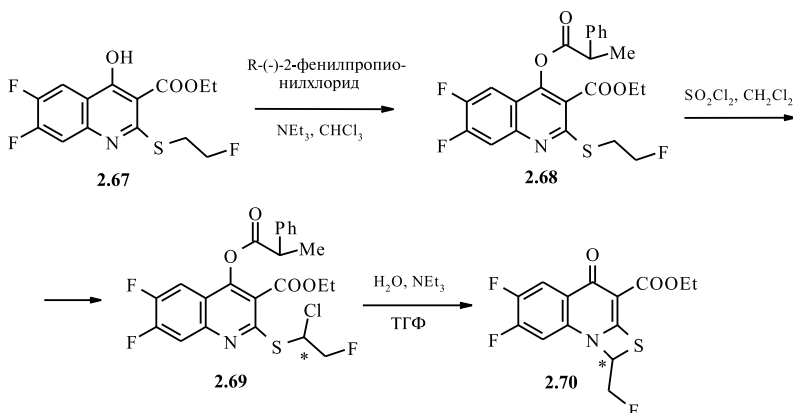
**2.64****2.65****2.66**

Наличие тиазетного фрагмента в хинолоне **2.65** сказывается на реакционной способности карбоксильной группы. Так, если в *ципрофлоксацине* декарбоксилирование протекает при действии цианида

и нагревании в ДМСО, то улифлоксацин в этих условиях остается неизменным. И только в 10 %-й серной кислоте при температуре 100 °С в течение 6 дней имеет место декарбоксилирование с образованием хинолона **2.66** с выходом 40 % [56]. Интересно отметить, что антибактериальная активность соединения **2.66** в 60–12 000 раз меньше по сравнению с исходным улифлоксацином. Подобная зависимость наблюдалась и в случае продуктов декарбоксилирования ципро- и моксифлоксацина [56], что свидетельствует о важной роли карбоксигруппы в проявлении активности.

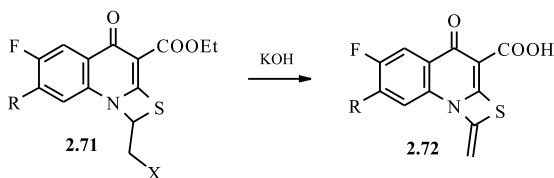
Одним из направлений модификации тиазето[3,2-*a*]хинолонов является получение оптически активных соединений (схема 2.18). Синтез проводился взаимодействием 2-(2-фторэтил)тиохинолона **2.67** с хиральным производным карбоновой кислоты с последующим хлорированием хирального эфира **2.68**. После разделения смеси диастереомеров осуществлялась циклизация **2.69** с образованием **2.70** [57]. В ряду 1-метил-4-оксо-4*H*-[1,3]тиазето[3,2-*a*]хинолин-3-карбоновых кислот (*S*)-изомеры превосходят по антибактериальной активности (*RS*)-производные [58].

Схема 2.18



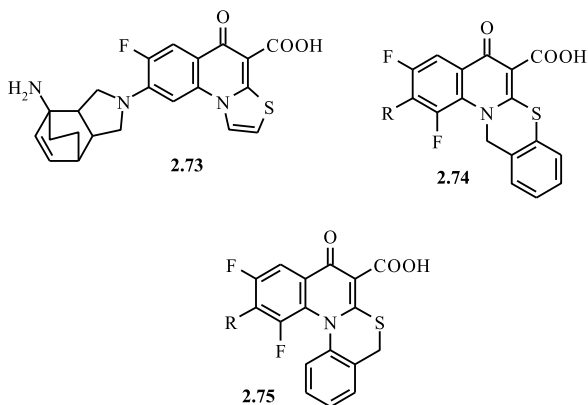
При обработке 1-метансульфонилметил- или 1-фторметилтиазетохинолон-3-карбоксилата **2.71** гидроксидом калия были синтезированы 7-замещенные 6-фтор-1-метил-4-оксо-4*H*-[1,3]тиазето[3,2-*a*]хинолин-3-карбоновые кислоты **2.72** (схема 2.19). Эти соединения активны в отношении хинолон- и метициллин-устойчивых штаммов *S. aureus* [59]. 7-(4-Аминофенил)производное 1-метил-4-оксо-4*H*-[1,3]тиазето[3,2-*a*]хинолин-3-карбоновой кислоты превосходит по активности *in vivo* в отношении *S. aureus* ципрофлоксацин [38].

Схема 2.19



Проводилась модификация и положения 3 тиазетохинолонов. Так, например, образование амидной связи между *трет*-бутоксикарбонильным производным 7-[3-(*N*-*трет*-бутоксикарбониламино)-1-пирролидинил]-6-фтортиазето[3,2-*a*]хинолона и *трет*-бутиловым эфиром глицина достигнуто в работе [40].

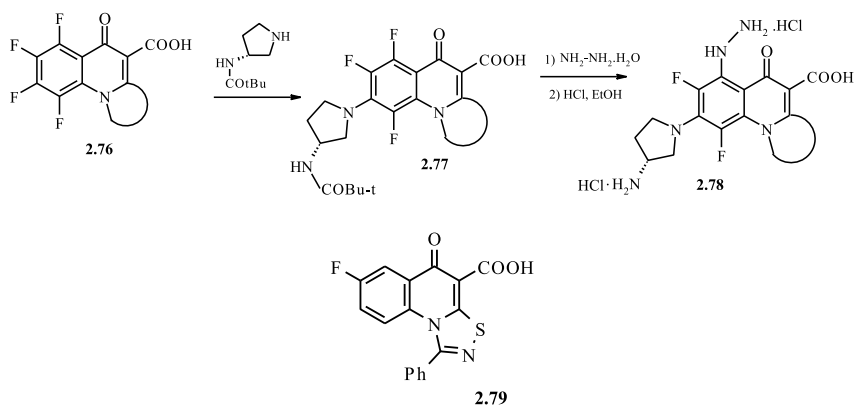
Производные тиазоло[3,2-*a*]хинолонов типа **2.73** получены путем введения оригинальных мостиковых заместителей в положение 8 [60]. Среди новых [a]-аннелированных хинолонов также следует отметить [1,3]бензотиазино[3,2-*a*]хинолин- и [3,1]бензотиазино[1,2-*a*]хинолин-6-карбоновые кислоты **2.74**, **2.75** [61].



Введение гидразиногруппы в положение 5 фторхинолонового остова [a]-аннелированных фторхинолонов **2.76** (тиазетопроизводных, бенз-тиазоло[3,2-*a*]хинолонов, тиазоло[3,2-*a*]хинолонов) позволило получить эффективные водорастворимые антимикробные агенты в отношении ряда патогенных микроорганизмов (схема 2.20). Производные хинолонов **2.78**, замещенные по гидразиновой группе, могут быть использованы для лечения широкого ряда инфекционных заболеваний [10].

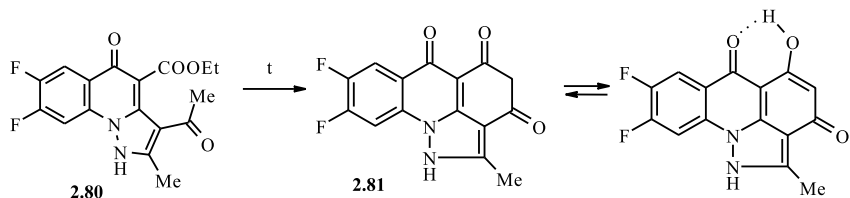
8-Оксо-1,2,4-тиадиазоло[4,5-*a*]хинолин-9-карбоновая кислота **2.79** ингибирует топоизомеразу II и проявляет противоопухолевую активность [62].

Схема 2.20



Внутримолекулярной термической конденсацией 3-ацетил-5-оксопиразоло[1,5-*a*]хинолин-4-этилкарбоксилата **2.80** при нагревании в кипящем *o*-дихлорбензоле в течение 2 ч получена новая тетрациклическая система **2.81**, содержащая фторхинолоновый фрагмент (схема 2.21). Данное превращение можно рассматривать как сложноэфирную конденсацию Кляйзена в отсутствие основного катализа [63].

Схема 2.21

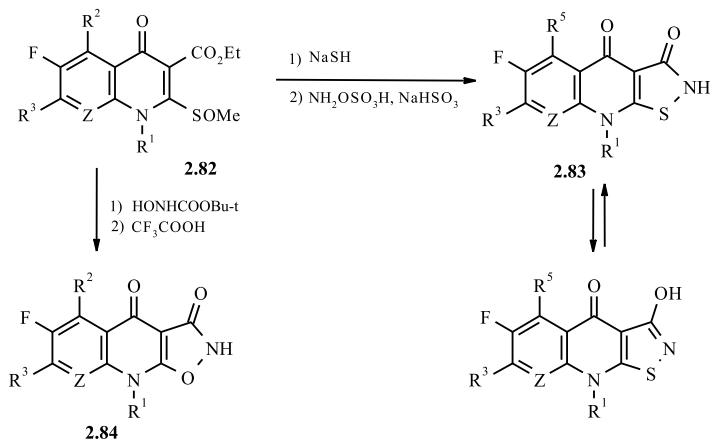


2.2. [*b*]-Аннелированные фторхинолоны

Существовавшее ранее утверждение о необходимости сохранения карбоксигруппы в положении 3 хинолонов для проявления ими антибактериальной активности [64] было опровергнуто данными о высокой активности [*b*]-аннелированных 2-оксоизотиазоло-, пиридо-, пиримидо- и пиазинохинолонов [65–68], что стимулировало исследования в этом ряду соединений. Так, был синтезирован ряд 2,3,4,9-тетрагидроизотиазоло[5,4-*b*]хинолин-3,4-дионов **2.83** и 2,3,4,9-тетрагидроизоксазоло[5,4-*b*]хинолин-3,4-дионов **2.84** (схема 2.22). Исходным веществом для синтеза этих соединений служит 2-метилсульфонильное производное **2.82**, полученное окислением соответствующего метилтиохинолона *m*-хлорбензойной кислотой [65, 69–74].

Изотиазолохинолоны **2.83** ($R^2 = H$, $R^1 = Et$, циклопропил) оказались в 4–10 раз более активны, чем цiproфлоксацин и норфлоксацин [66] (табл. 2.2).

Схема 2.22



$R^1 = Et$, C_6H_4F-4 , циклопропил; $R^3 = F$, Cl , (замещенный) 1-пиперазинил, морфолино, 1-пирролидинил; $Z = CH$, CF , N

Таблица 2.2

Активность некоторых [b]аннелированных фторхинолонов (MIC, мкг/мл)

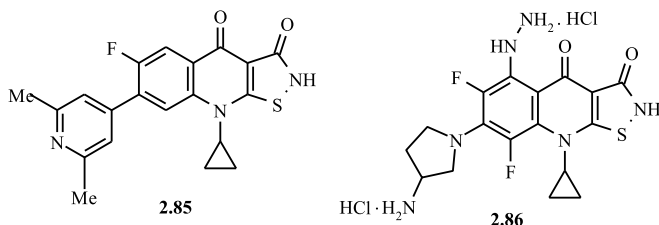
Соед.	R^1	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
2.83	Этил	0,02	0,005	0,05
Норфлоксацин		0,20	0,01	0,1
2.83	Циклопропил	0,1	0,1	0,20
Цiproфлоксацин		0,78	0,1	0,39

Высокая активность изотиазолидиновых производных объясняется тем, что вследствие ароматического характера гидроксизотиазольного цикла NH-протон можно рассматривать как имитирующий OH-протон карбоксигруппы, участвующий в образовании водородных связей с ДНК-гиразой [67]. Согласно методу молекулярного моделирования оптимальным ингибитором топоизомеразы II является соединение (**2.83**, $Z = CH$, $R^1 = CH_2Ph$, $R^3 = R^5 = H$) [62]. Наряду с высокой активностью большинство соединений **2.83** были достаточно токсичными и в клиническую практику не были внедрены.

В более поздних работах сообщается о многочисленных вариациях структуры оксоизотиазолохинолонов типа **2.83** и родственных

соединений за счет введения арильных и гетерильных заместителей в положение 7 (формирование связи C(7)–C) и модификации положений 4а, 6, 8 и 9 [75, 76]. В результате удалось получить ряд веществ с высокой антибактериальной активностью. С целью получения наиболее эффективных ингибиторов репликации бактериальной ДНК, например, синтезировано производное **2.85** [77]. Кросс-сочетание 7-бромпроизводного тетрагидро-6-фторизотиазола[5,4-*b*]хинолин-3,4-диона и $\text{AgB}(\text{OH})_2$ или $\text{AgB}[\text{OC}(\text{CH}_3)_2]_2$ в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и NaHCO_3 позволило получить 7-арилзамещенные тетрагидро-6-фторизотиазола[5,4-*b*]хинолин-3,4-дионы [78].

5-Гидразинопроизводное изотиазола[5,4-*b*]хинолина **2.86** является водорастворимым антимикробным агентом и может быть использовано для лечения широкого ряда инфекционных заболеваний [10].

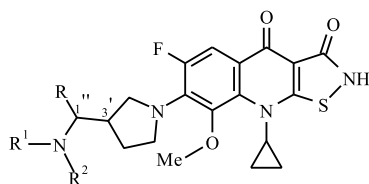


Изотиазола[5,4-*b*]-аннелированные фторхинолоны, содержащие в положении 7 аминоалкоксизаместители, описаны в работе [79], а производные с замещенными циклопропильными заместителями в положении 7 — в [80]. Высокую антибактериальную активность проявляют аналоги соединения **2.85**, содержащие в положении 7 остатки 3-аминоазетидина [81].

9-Циклопропил-6-фтор-8-метокси-7-(2-метилпиридин-4-ил)-9*H*-изотиазола[5,4-*b*]хинолин-3,4-дион продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении метициллин-устойчивых штаммов *S. aureus* (MPSA) ($\text{MIC}_{90} = 0,5$ мкг/мл), высокую ингибирующую активность в отношении ДНК-гиразы и топоизомеразы IV *S. aureus*, слабую активность к топоизомеразе II человека и слабую цитотоксичность [82]. Было показано, что введение метоксигруппы в положение 8 способствует увеличению активности в отношении MPSA и уменьшению цитотоксичности.

Дальнейшие усилия этой группы авторов были направлены на синтез изотиазолахинолонов, содержащих 8-метоксигруппу, а в положении 7 — более традиционные насыщенные аминокли, например пирролидины, которые, как известно, повышают активность в отношении грамположительных микроорганизмов [83, 84]. В работе [84] получена серия 7-(3'-замещенных)пирролидин-8-метоксиизотиазолахинолонов **2.87–2.94** и исследована их антибактериальная активность в отношении метициллин-чувствительных *S. aureus* (MCSA),

метициллин-резистентных *S. aureus* (MPSA) и *E. coli*. Изучено влияние заместителей R и стереохимический аспект.



2.87–2.94

R: H (**2.87**), метил (**2.88**), этил (**2.89**), диметил (**2.90**), циклопропил (**2.91**), тиазол-2-ил (**2.92**), оксазол-2-ил (**2.93**), пиридин-2-ил (**2.94**); R¹: H, Me; R²: H, Me, Et, *изо*-пропил, циклопропил и др.

Многие из этих соединений имели MIC < 0,25 мкг/мл в отношении хинолон-резистентных (MPSA) штаммов. На примере стереоизомеров 1''-метил-3'-аминометилпирролидинпроизводных **2.88** выявлено, что более предпочтительной для антибактериальной активности является 3'-R, 1''-S-конфигурация. Самыми перспективными оказались **2.88** (R,S)- и **2.90** (R)-производные, данные для некоторых из них (R¹ = R² = H) приведены в табл. 2.3. Изучена цитотоксичность соединений **2.87–2.94** и ингибирующая активность в отношении ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, которая для некоторых производных **2.88** и **2.90** более чем в 30 раз выше, чем у моксифлоксацина.

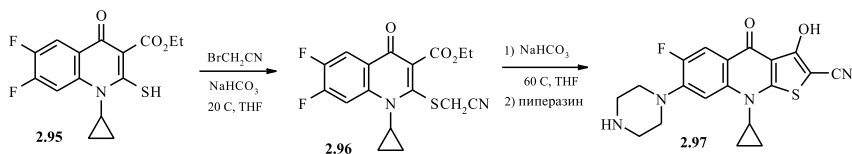
Таблица 2.3

Антибактериальная (MIC, мкг/мл) и цитотоксическая (мкгМ) активность 6-фтор-8-метоксиизотиазолохинолонов

Соединение	МЧСА ATCC29213	MPSA ATCC700699	<i>E. coli</i> ATCC25922	Цито- токсичность ₅₀
Ципрофлоксацин	0,25	32	0,02	> 100
Моксифлоксацин	0,06	4	0,03	> 100
2.88 (R,рас.)	0,004	0,06	0,02	9
2.88 (R,R.)	0,02	0,25	0,03	33
2.88 (R,S.)	0,002	0,06	0,008	6
2.88 (S,рас.)	0,03	1	0,06	—
2.88 (S,R.)	0,02	1	0,06	51
2.88 (S,S.)	0,03	1	0,06	15
2.90 (R)	0,004	0,06	0,06	9
2.90 (S)	0,03	2	0,13	61

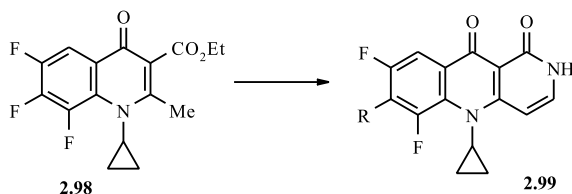
Тиено[*b*]-аннелированный фторхинолон **2.97** синтезирован на основе 2-меркаптопроизводного **2.95** и BrCH_2CN (схема 2.23) [85].

Схема 2.23



На схеме 2.24 показан синтез 6,8-дифтор-7-(4-метил-1-пиперазинил)-5-циклопропилпиридо[4,3-*b*]хинолин-1,10(2*H*,5*H*)-диона **2.99**, который получил название АТ-5755 и рекомендован для предклинических испытаний. Этиловый эфир 4-оксо-6,7,8-трифтор-1-циклопропил-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновой кислоты **2.98** при кипячении с 1,3,5-триазином в тетрагидрофуране в присутствии гидроксида натрия в течение 12 ч дает 6,7,8-дифтор-5-циклопропилпиридо[4,3-*b*]хинолин-1,10(2*H*,5*H*)-дион **2.99a**, из которого после замещения атома фтора остатком метилпиперазина получают соединение **2.99б** [86].

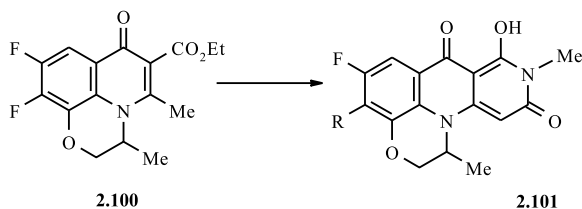
Схема 2.24



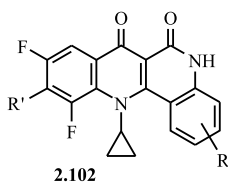
2.99: R = F (**a**), 4-метил-1-пиперазинил (**б**)

Тетрациклические аналоги офлоксацина **2.101** были получены по схеме 2.25. Аннелирование дополнительного пиридинового кольца проводят обработкой соединения **2.100** гидридом натрия в ДМФА, метилизотиоцианатом, затем раствором соляной кислоты. Соединения **2.101** проявляют более высокую активность в отношении *S. aureus*, чем офлоксацин [87].

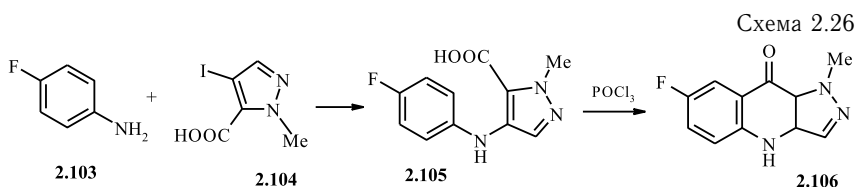
Схема 2.25



Дибензо[1,6]нафтиридиндионы **2.102** не проявляют значительной антибактериальной активности, несмотря на то что среди модифицированных хинолонов, у которых карбоксильная группа заменена амидной, имеются биологически активные соединения [88].



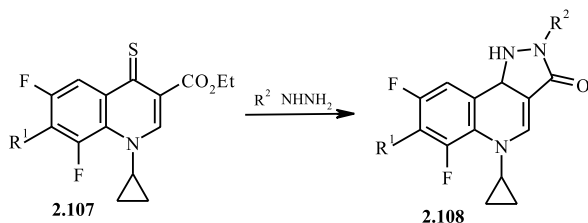
1-Метил-1,4-дигидро-9*H*-пиразоло[4,3-*b*]хинолин-9-он **2.106**, который является ингибитором протеинкиназы С, синтезирован циклизацией 4-[(4-фторфенил)амино]-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты **2.105**, которая в свою очередь получена взаимодействием 4-фторанилина **2.103** и 4-йод-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты **2.104** в воде в присутствии медного порошка и карбоната натрия (схема 2.26) [89].



2.3. [с]-Аннелированные фторхинолоны

Хинолонтioniны **2.107** при взаимодействии с замещенными гидразинами циклизуются в пиразоло[4,3-*c*]-аннелированные хинолины **2.108** (схема 2.27) [90, 91].

Схема 2.27

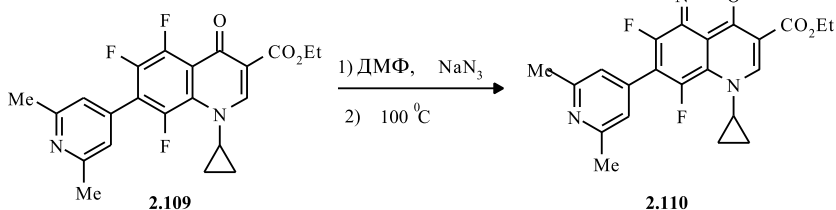


2.4. [d,e]-Аннелированные фторхинолоны

Оксогруппа в положении 4 является необходимым фрагментом для связывания хинолонов с ДНК-гиразой, а удаление ее или замена на другие группы приводит к полной инаktivации полученных соединений [64, 92]. По этой причине направленного синтеза [d,e]-аннелированных фторхинолонов не проводилось.

Изоксазолохинолон **2.110** был получен при синтезе 5-азидопроизводного, поскольку скорость циклизации азидопроизводного в **2.109** оказалась выше, чем скорость образования азида (схема 2.28) [67]. Легкость трансформации изоксазольного цикла в соединениях типа **2.110** позволила осуществить синтез 5-аминозамещенных фторхинолонов.

Схема 2.28



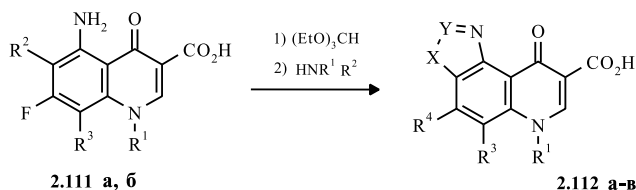
2.5. [f]-Аннелированные фторхинолоны

[f]-Аннелирование ведет к потере атома фтора в положении 6, с наличием которого долгое время связывали высокий уровень антибактериальной активности фторхинолонов. Однако работы последних лет выявили высокоактивные соединения среди оксазоло-, тиазоло- и имидазо-[4,5-f]хинолонов.

Взаимодействием 5-амино-6-гидрокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **2.111a** с ортомуравьиным эфиром в диметилформамиде при 100–110 °С в течение 30 мин получена 9-оксо-6,9-дигидрооксазоло[4,5-f]хинолин-8-карбоновая кислота, из которой после замещения атома фтора в положении 7 был синтезирован ряд оксазоло[4,5-f]хинолонов **2.112a** (схема 2.29) [93]. Имидазо[4,5-f]хинолоны **2.112б** и триазоло[4,5-f]хинолоны **2.112в** были получены исходя из 5,6-диаминохинолонов **2.111б**. В опытах *in vitro* имидазохинолоны оказались равными по антибактериальной активности соответствующим триазолохинолонам или более активными. Соединения, содержащие атом фтора в положении 5, проявляют более высокую активность [94, 95]. Так, производное **2.112б** ($R^3 = R^4 = F$) имеет значения MICs в пределах 0,025–12,5 мкг/мл в отношении ряда микроорганизмов [93]. Наиболее перспективными среди

5-фторимидазо[4,5-*f*]хинолонов **2.112б** оказались производные, где $R^4 = \text{H, F, Cl}$, $R^3 = 4\text{-метил-1-пиперазинил}$, показавшие хорошие результаты в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [94].

Схема 2.29

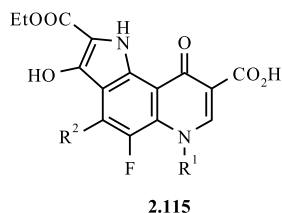
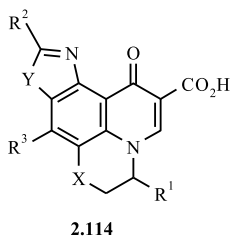
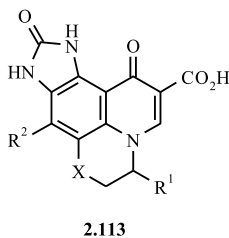


2.111: $R^1 = \text{циклопропил}$, Et ; $R^3 = \text{H, F}$; $R^6 = \text{OH (а), NH}_2 \text{ (б)}$; **2.112:** $\text{X} = \text{O}$, $\text{Y} = \text{CH (а)}$, $\text{X} = \text{NH}$, $\text{Y} = \text{CH (б)}$, N (в) ; $\text{X} = \text{N}$, $\text{Y} = \text{S(г)}$; $R^4 = 4\text{-метил-1-пиперазинил}$, $3\text{-амино-1-пирролидинил}$

Некоторые имидазо[4,5-*f*]хинолоны **2.112б** ($R^3 = R^4 = \text{H}$) были получены из соответствующих 5-аминобензимидазолов в условиях реакции Гоулда–Джекобса [96–99], их антибактериальная активность была низкой.

[1,2,5]Тиадиазоло[3,4-*f*]хинолонкарбоновая кислота **2.112г** ($R^1 = \text{Et}$, $R^3 = R^4 = \text{H}$) синтезирована взаимодействием 5-аминобензо[*c*][1,2,5]тиадиазола и диэтилового эфира этоксиметиленмалоновой кистоты и запатентована в качестве антибактериального средства [100].

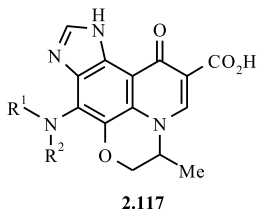
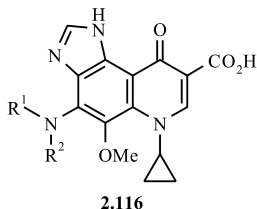
По схеме 2.29 был получен также ряд тетрациклических аналогов офлоксацина — имидазо[4,5-*f*]хинолоны **2.113**, оксазоло- и тиазоло[4,5-*f*]хинолоны **2.114** ($\text{Y} = \text{O, S, NAlk}$; $\text{X} = \text{O, S, CH}_2$, $R^1 = \text{H, Alk}$) [93, 101]. Например, имидазо[4,5-*f*]хинолон **2.114** синтезирован действием этоксиметиленмалонового эфира на соответствующий 1,2,3,4-тетрагидро-6*H*-имидазо[4,5-*g*]хинолин, дальнейшей циклизацией интермедиата в полифосфорном эфире и последующим гидролизом [101].



Пирролохинолоны **2.115** были получены из 5-фтор-6-этоксикарбонилпроизводного путем замещения атома фтора в положении 5 группой $\text{NHCH}_2\text{COOEt}$, конденсации в присутствии *трет*-бутилата калия, гидролиза и замещения атома фтора при C(7). Соединения

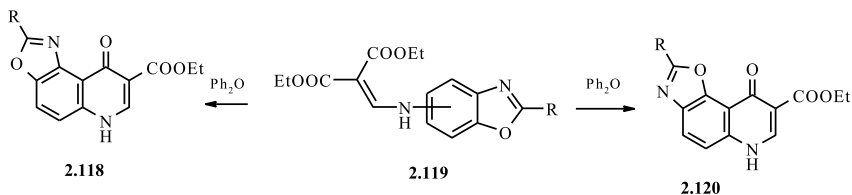
2.115 оказались менее активными в отношении *E. coli* и *S. aureus*, чем офлоксацин [102].

5-Метоксиимидазо[4,5-*f*]хинолоны **2.116** превышают по антибактериальной активности *in vitro* аналоги офлоксацина — имидазо[4,5-*f*]пиридо[1,2,3-*d,e*][1,4]бензоксазины **2.117** [103]. Активность соединений **2.116** в отношении *S. aureus* такая же, как у аналогов, содержащих атом фтора вместо метоксигруппы. В отношении *E. coli* и *P. aeruginosa* активность производных **2.116** в 2–16 раз ниже, чем активность 5-фторимидазохинолонов.



Оксазоло[4,5-*f*]хинолоны **2.118** и оксазоло[5,4-*f*]хинолоны **2.120** были получены из диэтил-3-*N*-[5(6)-бензоксазолил]аминометиленмалонатов **2.119** в условиях реакции Гоулда–Джекобса (схема 2.30) наряду с [g]-аннелированными производными [104].

Схема 2.30

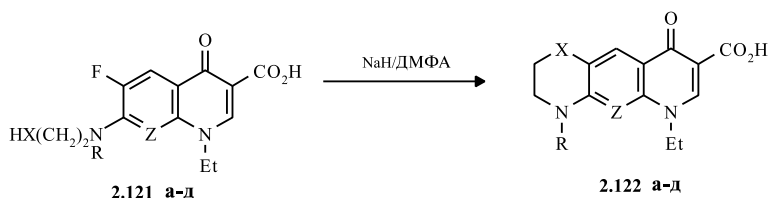


2.6. [g]-Аннелированные фторхинолоны

[g]-Аннелированные хинолоны **2.122** получают внутримолекулярной циклизацией соединений **2.121**, содержащих в положении 7 остатки этилендиамина или этаноламина, их нагреванием в диметилформамиде в присутствии гидроксида натрия при 60–90 °С (схема 2.31) [105, 106]. Антибактериальная активность производных пиридо[2,3-*g*]хиноксалина **2.122а, б**, оксазино[2,3-*b*]нафтиридина **2.122в**, пиазино[2,3-*b*]нафтиридина **2.122г** и пиридо[2,3-*g*]бензоксазина **2.122д** оказалась более низкой, чем активность офлоксацина и ципрофлоксацина.

На схеме 2.32 показан синтез тетрациклического [g]-аннелированного фторхинолона — 7-оксо-11-фтор-10-этил-1,2,3,3а,4,5,7,10-октагидрооксипирроло[1,2-*a*]пиридо[3,2-*g*]-8-хинолинкарбоновой кислоты

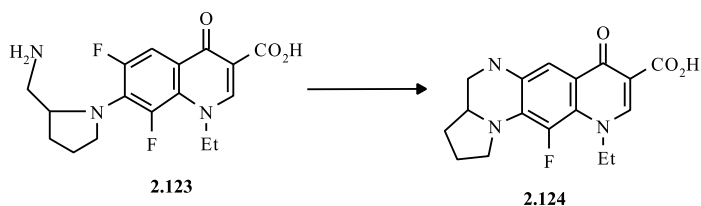
Схема 2.31



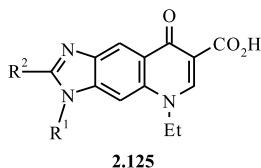
Z = CH, X = NH, NMe, R = H, Me (**а**); Z = CF, X = NH, NMe, R = H, Me (**б**);
 Z = N, X = O, R = Me (**в**); Z = X = N, Me, R = Me (**г**); Z = CH, X = O,
 R = Me (**д**)

2.124. Известно, что введение остатка пирролидина в положение 7, как правило, увеличивает активность бициклических фторхинолонов. Однако соединение **2.124** проявило слабую антибактериальную активность [105].

Схема 2.32

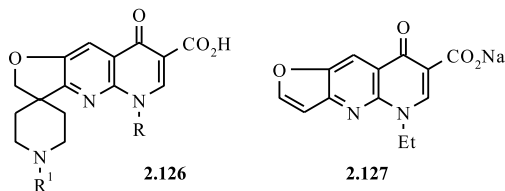


На основе 1-этил-6,7-диамино-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты синтезированы имидазо[4,5-*g*]хинолоны **2.125**, пиазино[2,3-*b*]хинолоны типа **2.122** и их тетрагидропроизводные [107]. Антибактериальная активность этих соединений оказалась ниже, чем у пefлоксацина и оксолиниевой кислоты.



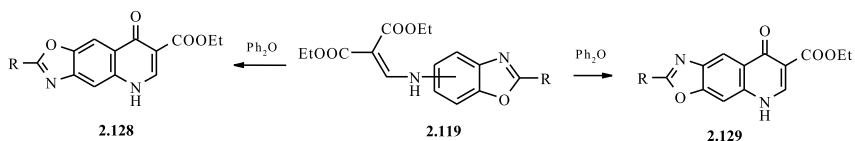
R¹: H, CH₂CH₂NEt₂; CH₂CH₂OCHO; CH₂CH₂OAc; CH₂CH₂OH; R²: H, Me

Получен ряд фуранафтиридинов **2.126**, которые являются пространственно ограниченными за счет образования тетрагидрофуранового кольца между положениями C-6 и C-7 хинолоновой структуры. Наибольшую активность *in vivo* показали производные (**2.126**, R = циклопропил) [108]. Фуранафтиридин **2.127** используют для получения бактерицидных материалов [108].



Оксазоло[5,4-*g*]хинолоны **2.128** и оксазоло[4,5-*g*]хинолоны **2.129** были получены из диэтил-3-*N*-[5(6)-бензоксазолил]аминометилмалонатов **2.119** (схема 2.33) наряду с [*f*]-аннелированными хинолонами [104].

Схема 2.33



2.7. [*h*]-Аннелированные фторхинолоны

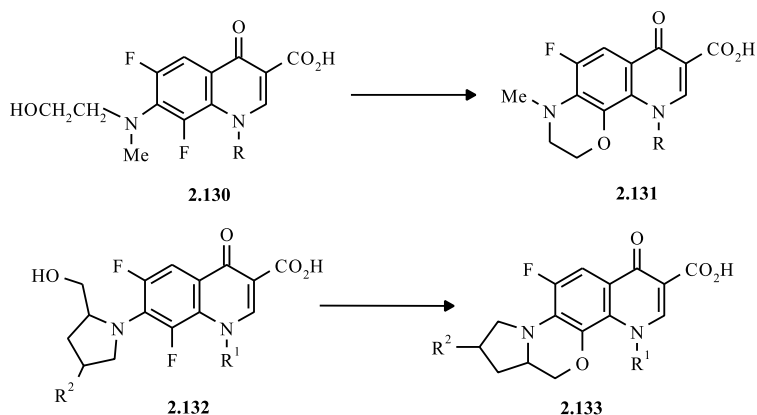
2.7.1. Циклизации замещенных хинолонов. В отличие от хинолонов, имеющих в составе заместителя при C⁷ аминогруппу, гидроксипроизводные **2.130** и **2.132** при нагревании в диметилформамиде в присутствии гидрида натрия циклизуются с образованием не [*g*]-, а [*h*]-аннелированных фторхинолонов **2.131** и **2.133** (схема 2.34). Соединение (**2.133**, R² = циклопропил, R¹ = H₂NCH₂CH₂) сравнимо по антибактериальной активности с офлоксацином [105]. Производное (**2.131**, R = Et) активно по отношению к *P. aeruginosa* (MIC 25 мкг/мл), но в целом [*h*]-аннелированные фторхинолоны обладают слабой антибактериальной активностью [109].

Фторхинолоны, не имеющие заместителя при C⁸, но содержащие карбоксильную группу в составе заместителя при C⁷, циклизуются при нагревании в полифосфорной кислоте (схема 2.35). Пирроло[1,2-*i*][1,7]фенантролин-2-карбоновая кислота **2.135a** и пиразино[1,2-*i*][1,7]фенантролин-9-карбоновая кислота **2.135b** более активны в отношении *S. aureus*, чем офлоксацин [110, 111].

В работе [112] описано одностадийное анелирование фуранового цикла к этиловому эфиру 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты **2.136** реакцией с *трет*-бутилацетоацетатом в присутствии *t*-BuOK (схема 2.36).

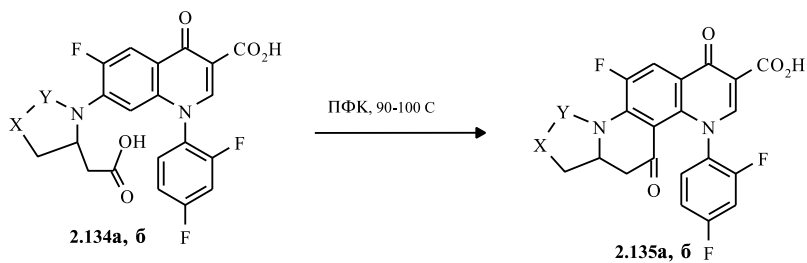
Были получены фурохинолоны **2.138**, в которых конформационная жесткость достигнута образованием тетрагидрофуранового кольца между положениями C⁷ и C⁸ хинолоновой структуры [108].

Схема 2.34



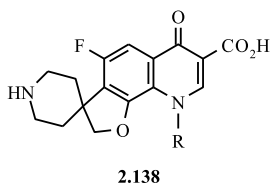
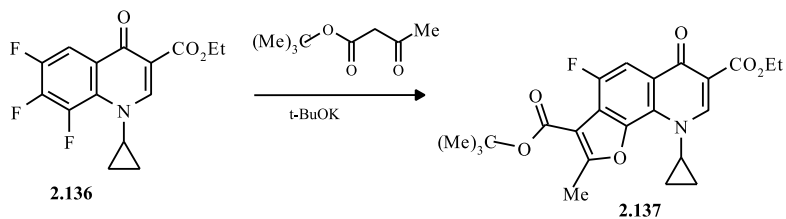
$R^1 = \text{Et}$, циклопропил; $R^2 = \text{AcNHCH}_2$, NH_2CH_2

Схема 2.35



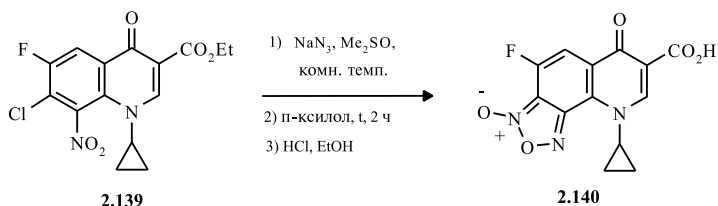
$Y = X = \text{CH}_2$ (**a**), $Y = (\text{CH}_2)_2$, $X = \text{NMe}$ (**б**)

Схема 2.36

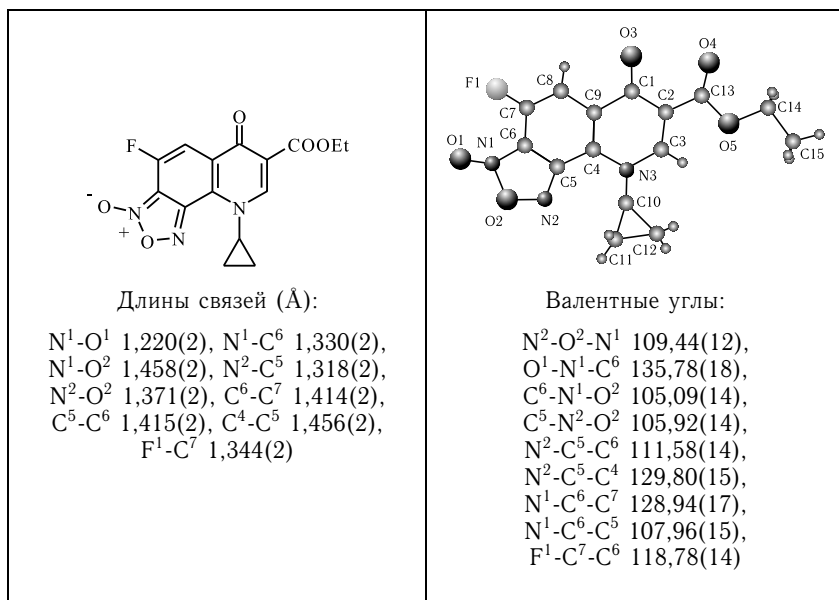


6-Оксо-6,9-дигидро[1,2,5]оксадиазоло[3,2-*h*]хинолин-7-карбоновая кислота **2.140** синтезирована на основе азида 8-нитрохинолона (схема 2.37) [113].

Схема 2.37



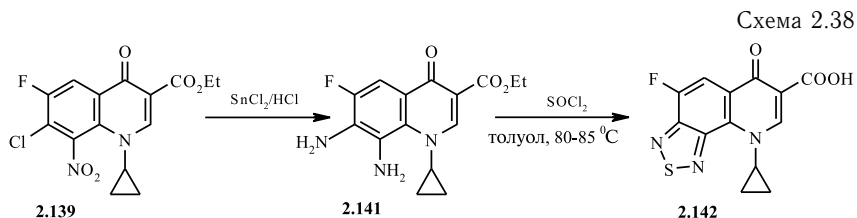
Структура N-оксида этилового эфира 9-циклопропил-4-фтор-6-оксо-6,9-дигидро[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*h*]хинолин-7-карбоновой кислоты **2.140** подтверждена данными РСА (рис. 2.2) [113].

Рис. 2.2. Данные РСА этилового эфира кислоты **2.140**

Рентгеноструктурный анализ оксадиазоло[3,4-*h*]хинолина позволил выявить тесные внутримолекулярные контакты $\text{N}^2 \cdots \text{C}^{10}$ (2,834 Å), $\text{O}^1 \cdots \text{F}^1$ (2,988 Å), $\text{O}^3 \cdots \text{O}^4$ (2,824 Å), а также внутримолекулярные водородные связи между O^1 , O^2 одной молекулы и H^{14} , H^{15} другой молекулы [113].

Изучение антибактериальной активности хинолонкарбоновой кислоты **2.140** и ее эфира показало, что по сравнению с ципрофлоксацином активность этих соединений в отношении *E. coli* и *S. aureus* значительно ниже, но кислота в 2–3 раза более активна, чем эфир.

Удобный общий метод предложен для синтеза 6-оксотиадиазоло[3,4-*h*]хинолин-7-карбоновой кислоты **2.142** [114]. Термическая циклоконденсация 7,8-диаминопроизводного **2.141** с тионилхлоридом в толуоле в течение 8 ч приводит к этиловому эфиру соединения **2.142**, кислотнo-катализируемый гидролиз которого позволил получить и кислоту (схема 2.38).



Структура 9-циклопропил-4-фтор-6-оксо-6,9-дигидро-[1,2,5]-тиа-
 диазоло[3,4-*h*]хинолин-7-карбоновой кислоты **2.142** подтверждена
 данными рентгеноструктурного анализа (рис. 2.3) [114].

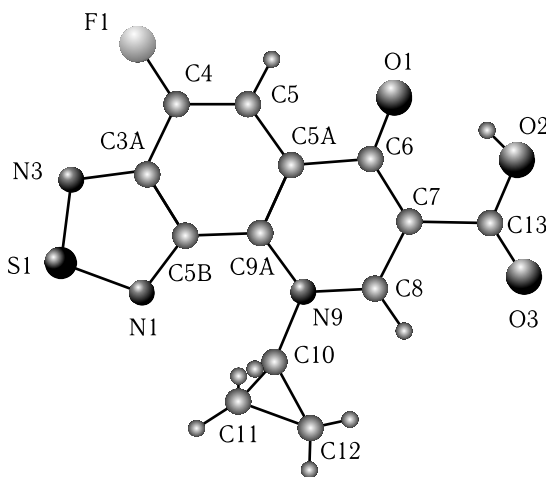


Рис. 2.3. Данные РСА соединения **2.142**

Широкое тестирование тиадиазола[3,4-*h*]хиолин-7-карбоновой кислоты **2.142** показало, что соединение проявляет высокую активность против грамположительных бацилл и стафилококков, включая метициллин-резистентные, и грамотрицательных бактерий. Выборочные данные для этого соединения в отношении некоторых

видов микроорганизмов в сравнении с ципрофлоксацином приведены в табл. 2.4.

Таблица 2.4

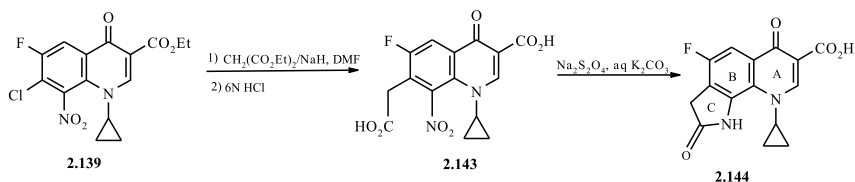
Антибактериальная активность
[*h*]хинолин-7-карбоновых кислот **2.142–2.144** (MIC, мкг/мл)

Соединение	<i>B. cereus</i>	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>S. aureus</i> ¹	<i>E. coli</i> ATCC8739
Ципрофлоксацин	0,15	0,03	0,7	0,015
2.142	0,15	0,07	1,5	0,7
2.143	—	0,15	1,5	1,5
2.144	—	0,7	0,7	3

¹ метициллин-резистентный

На основе 7-хлор-6-фтор-8-нитро-4-оксохинолин-3-карбоксилата **2.139** осуществлен синтез 2,6-диоксотетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*h*]хинолин-7-карбоновой кислоты **2.144**, нового трициклического гибрида, связывающего фторхинолоновый (циклы А, В) и оксиндольный (циклы В, С) биофорные фрагменты (схема 2.39) [115]. Замещение хлора депротонированным малонатом, последующий кислотно катализируемый гидролиз и монодекарбоксилирование приводит к получению 7-(карбоксиметил)-производного **2.143** с удовлетворительным выходом. В результате восстановления нитрогруппы в этом соединении и самопроизвольной лактамизации получено новое производное пирроло[*h*]хинолин-7-карбоновой кислоты **2.144**. Авторы отмечают, что стадия восстановительной циклизации может проводиться как дитионитным методом, так и каталитическим гидрированием, однако первый метод экспериментально более простой и быстрый, а сырой продукт **2.144** получается с более высокой степенью чистоты.

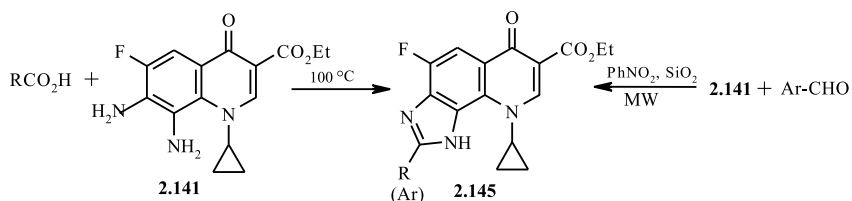
Схема 2.39



И соединение **2.144**, и его предшественник **2.143** показали широкий спектр высокой антибактериальной активности (результаты испытаний приведены в таблице 2.4), но оказались менее активными, чем ципрофлоксацин.

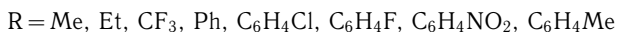
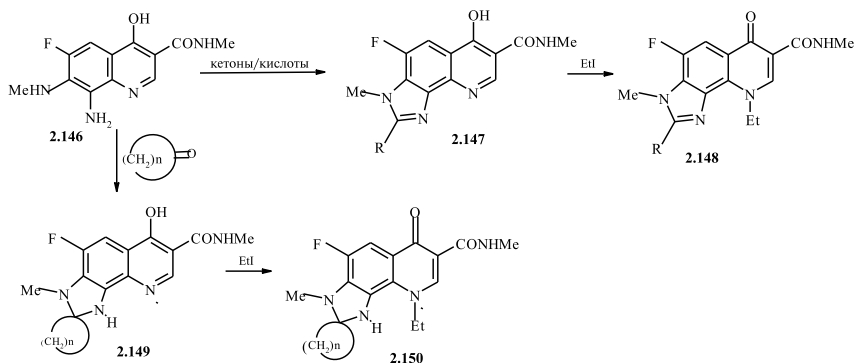
Серия этиловых эфиров 2-R(Ar)-9-циклопропил-4-фтор-6-оксо-1*H*-имидазо[4,5-*h*]хинолин-7-карбоновой кислоты **2.145** была синтезирована термической циклоконденсацией диаминопроизводного **2.141** с большим избытком алифатических кислот (R = H, Me, Et) в течение 3 ч (схема 2.40) [116]. Для введения ароматических заместителей в положение 2 осуществляли циклоконденсацию диаминопроизводного **2.141** с ароматическими альдегидами (Ar = фенил, *n*-хлор(фтор)фенил, *n*-толил) в условиях микроволнового облучения в течение 15 мин. Кислотно-катализируемым гидролизом эфиры **2.145** были переведены в соответствующие кислоты с хорошим выходом [116]. Строение соединений **2.145** и кислот изучено методами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии.

Схема 2.40



Описан удобный способ синтеза имидазо[4,5-*h*]хинолинкарбоксамидов **2.148** [117]. В качестве исходного продукта использован 8-амино-6-фтор-4-гидрокси-N-метил-7-(метиламино)хинолин-3-карбоксамид **2.146** (схема 2.41). Взаимодействие его с различными кетонами/карбоксильными кислотами приводит к производным имидазо[4,5-*h*]хинолинов **2.147**, этилированием которых получены соответствующие фторхинолоны **2.148**.

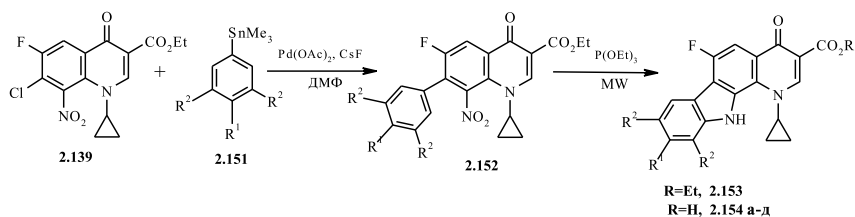
Схема 2.41



Иначе протекает конденсация диамина **2.146** с циклическими монокетонами, продуктами являются спиропроизводные хинолина **2.149**, которые в условиях реакции не трансформировались в соответствующие имидазолпроизводные, а при этилировании давали замещенные фторхинолоны **2.150**. Изучение противомикробной активности соединений **2.148** показало, что все они менее активны, чем ципрофлоксацин.

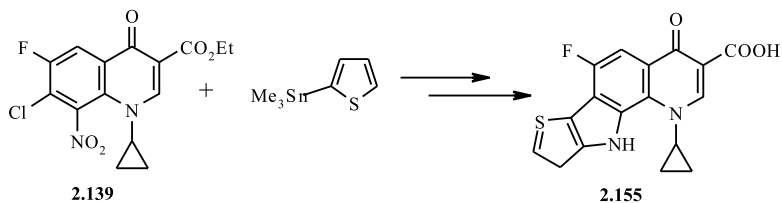
Недавно [118] осуществлен синтез ряда тетрациклических $[h]$ -аннелированных фторхинолонов — различно замещенных 1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидропиrido[2,3-*a*]карбазол-3-карбоновых кислот **2.154**. Реакция проводилась в две стадии и в качестве исходного продукта использован 7-хлор-6-фтор-8-нитро-4-оксохинолин-3-карбоксилат **2.139** (схема 2.42). Первая ключевая стадия включает палладий-катализируемое кросс-сочетание между соединением **2.139** и соответствующим арилтриметилстаннатом **2.151** (реакция Stille) с образованием 7-арилпроизводного **2.152**. В последующей стадии эти соединения подвергаются фосфит-опосредованной восстановительной циклизации (реакция Cadogan) в условиях микроволнового облучения, давая соответствующие 4-оксопиrido[2,3-*a*]карбазол-3-карбоксилаты **2.153**. Кислотно-катализируемый гидролиз последних приводит к кислотам **2.154**

Схема 2.42



Аналогичным путем с использованием 2-тиенилтриметилстанната был получен тиофеновый изостер соединения **2.154** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) — 1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-4,10-дигидро-1*H*-тиено[2',3':4,5]хинолин-3-карбоновая кислота **2.155** (схема 2.43) [118].

Схема 2.43



Изучена антибактериальная активность хинолонов **2.154** и **2.155** в отношении 16 стандартных микроорганизмов грамположительных и грамотрицательных бактерий. Выборочные данные в отношении некоторых из них приведены в табл. 2.5 в сравнении с ципро- и левофлоксацином. Все синтезированные соединения обладают высокой активностью против *B. subtilis*, наиболее активны из них хинолоны **2.154д** и **2.155**. Эти же производные и **2.154а** показали высокую активность в отношении стафилококков. Соединения **2.154** и **2.155** лучше ингибируют грамположительные бактерии, чем грамотрицательные. Среди последних наиболее чувствительны к ним бактерии штамма *H. influenzae*.

Что касается влияния заместителей в бензольном кольце (R^1 и R^2), то следует отметить, что наибольшую активность проявило производное с атомом фтора в *n*-положении (соед. **2.154д**). Наличие метильной группы приводило к уменьшению активности.

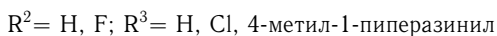
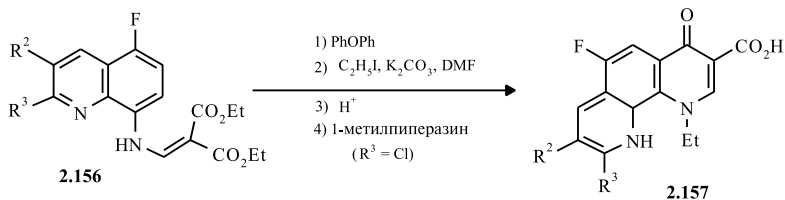
Таблица 2.5

Антибактериальная активность (MIC, мкг/мл) хинолонов **2.154а–д** и **2.155**

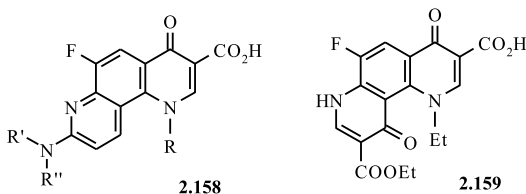
Соединение	R^1	R^2	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	<i>H. influenzae</i> ATCC19418
2.154а	H	H	0,015	03	0,15	0,03
2.154б	Me	H	0,07	> 100	> 100	> 100
2.154в	OMe	H	0,07	3	3	1,5
2.154г	OMe	Me	0,07	6	25	6
2.154д	F	H	0,003	0,07	0,07	0,15
2.155			0,003	0,03	0,03	0,015
Ципрофлоксацин			0,03	0,3	0,07	0,15
Левофлоксацин			0,03	0,07	0,15	0,15

2.7.2. Построение пиридинового кольца. Пиридо[3,2-*h*]хинолоны **2.157** представляют собой аналоги налидиксовой кислоты, у которых между кольцами А и В включен бензольный фрагмент. На схеме 2.44 показан синтез этих производных из 8-аминохинолинов. После конденсации с этоксиметилмалонатом, циклизации **2.156**, N-этилирования и кислотного гидролиза образуются целевые пиридо[3,2-*h*]хинолоны (**2.157**, $R^3 = \text{H, Cl}$). Замещение атома хлора в положении 9 на остатки аминов позволило получить широкий ряд **2.157**. Наибольшую антибактериальную активность показало соединение (**2.157**, $R^3 = \text{H}$, $R^1 = 4\text{-метилпиперазин-1-ил}$), однако, пиридо[3,2-*h*]хинолоны **2.157** менее активны, чем ципрофлоксацин [119, 120].

Схема 2.44



Синтез 1-алкил-8-амино-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*h*]-хинолин-3-карбоновой кислоты **2.158** описан в работе [121]. Этиловый эфир 1-этил-6-фтор-1,4,7,10-тетрагидро-4,10-диоксо-1,7-фенантролин-3,9-дикарбоновой кислоты **2.159** был синтезирован двукратным достраиванием пиридинового цикла на 2-(ацетиламино)-4-амино-1-фторбензоле [122].



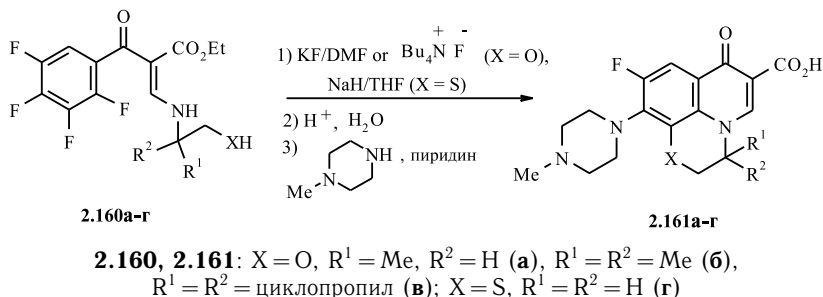
2.8. [*i,j*]-Аннелированные фторхинолоны

2.8.1. Офлоксацин и его аналоги. Наиболее известными представителями трициклических [*i,j*]-аннелированных фторхинолонов являются офлоксацин **2.161a** и его аналоги **2.161б–г** [123]. Офлоксацин хорошо известен клиницистам, применяется в медицинской практике более 15 лет (включая период клинического изучения с 1986 г.), характеризуется высокой клинической эффективностью, широкими показаниями к применению, устойчивостью молекулы к трансформации в организме, достаточно хорошей переносимостью, практически не взаимодействует с препаратами других фармакологических групп и имеет две лекарственные формы — пероральную и инъекционную [124]. Офлоксацин представляет собой рацемическую смесь право- и левовращающих изомеров, при этом оказалось, что левовращающий изомер значительно активнее правовращающего в отношении практически всех бактерий, причем именно этот изомер, в основном, и определяет активность офлоксацина. Чистый левовращающий изомер под названием *левофлоксацин* был внедрен в медицинскую практику в 1997 г. и на сегодняшний день приобретает все большую значимость.

Исходными веществами для синтеза офлоксацина и его аналогов служат соединения **2.160a–г**, полученные взаимодействием этилового

эфира 2-(тетрафторбензоил)-3-этоксикарбиновой кислоты или соответствующих енаминов с производными 2-аминопропанола (схема 2.45) [125–129]. Офлоксацин долгое время являлся одним из наиболее активных препаратов [130–136], причем атом кислорода в оксазинево кольце дает оптимальный антибактериальный эффект. Активность *ру-флорксацина* **2.161г** *in vivo* при пероральном введении оказалась такой же, как у ципрофлоксацина и офлоксацина, при этом руфлорксацин обладает высокой биодоступностью [137].

Схема 2.45



Применение оптически активного *S*-(-)-2-аминопропанола позволило получить более активный антибиотик — левофлоксацин *S*-(-)-**2.161a** [138–149], активность которого в 2 раза выше, чем рацемата, и в 128 раз больше, чем *R*-изомера [150]. Структура левофлоксацина исследована методом мультиточечной спектроскопии ЯМР [151].

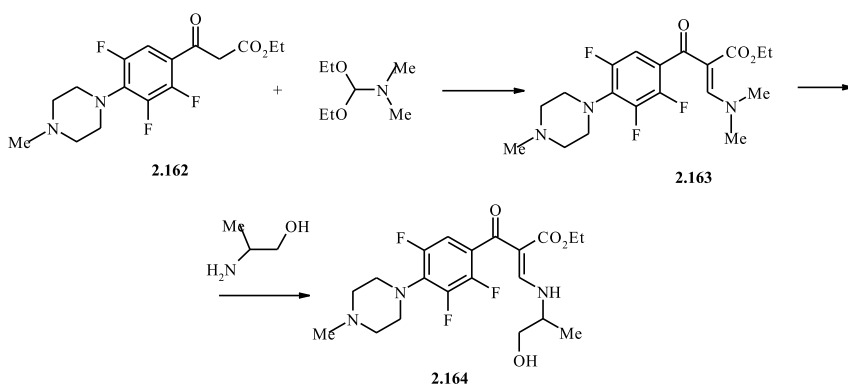
Известно несколько методов синтеза левофлоксацина и его *S*-(-)-прекурсора: ферментативное разделение энантиомеров бензоксазина [152, 153], асимметричный синтез путем восстановления циклического имина хиральными реагентами [154], разделение рацемической смеси интермедиатов, построение хирального пиридобензоксазинового фрагмента и асимметричный синтез из хиральных синтонов [125, 150, 155–159]. Синтез левофлоксацина может осуществляться взаимодействием гидроксиметильного производного пиридобензоксазина с динитробензоилхлоридом и последующим разделением изомеров и трансформацией гидроксиметильного производного в метильное [160].

В работе [161] предложено использовать на стадии гидролиза этоксикарбонильной группы энантиоселективную эстеразу, позволяющую получить исключительно левофлоксацин. О применении эстеразы свиной печени для энантиоселективного превращения бутилового эфира офлоксацина в левофлоксацин сообщается в работе [162, 163]. Распределение энантиомеров офлоксацина между водным и органическим растворителями двухфазной системы, содержащей хиральный селектор — еще один способ получения левофлоксацина [164].

Эффективным методом синтеза левофлоксацина является ароилирование этилового эфира (+)-3-[(1-ацетоксипроп-2-(*S*)-ил)амино]-акриловой кислоты, полученного, в свою очередь, из (*S*)-2-аминопропанола-1 и этилпропиолата с тетрафторбензоилхлоридом или 2-нитро-3,4,5-трифторбензоилхлоридом с последующей циклизацией этилового эфира (+)-2-(2-нитро-3,4,5-трифторбензоил)-3-[(ацетоксипроп-2-(*S*)-ил)амино]-акриловой кислоты [165].

В работах [166–169] метилпиперазиновый остаток вводят на более ранних стадиях. Один из подходов к синтезу этилового эфира 2-(2,3,5-трифтор-4-(4-метил-1-пиперазинил))-бензоил-3-(*S*)-(1-гидрокси-проп-2-иламино)акриловой кислоты **2.164** основан на применении β -кетозфира **2.162** и образовании в качестве промежуточного соединения 3-диметиламино-2-ароилакрилата **2.163** [168] (схема 2.46).

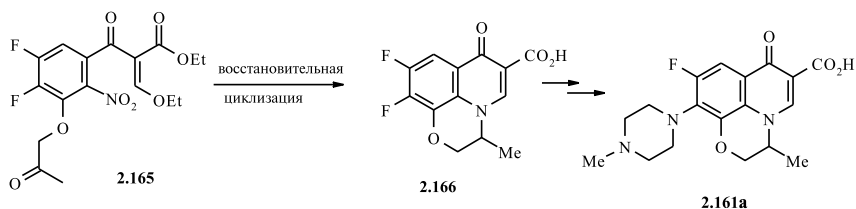
Схема 2.46



Введение остатков 3-аминопирролидина в положение 10 соединения (*S*)-(-)-**2.161a** приводит к повышению активности, снижению токсичности и улучшению фармакокинетического профиля по сравнению с левофлоксацином [170]. Синтез левофлоксацина, основанный на внутримолекулярной циклизации этилового эфира 2-(2,4-дихлор-3-нитро-5-фторбензоил)-3-[(1-ацетоксипропил-2(*S*)-ил)амино]акрилата, описан в патенте [171]. Офлоксацин был также синтезирован внутримолекулярной восстановительной циклизацией 2-нитро-3-(2-оксопропокси)-4,5-дифторакрилата **2.165** (схема 2.47) [172] либо нагреванием этилового эфира 2-(2-нитро-3,4,5-трифтор)-бензоил-3-(1-*m*-бутилдиметилсилилокси-проп-2-иламино)акрилата в тетрагидрофуране в присутствии VCl_4NF [173].

Руфлоксацин **2.161g** может быть синтезирован также реакцией этилового эфира 2,3,5-трифтор-4-(4-метил-1-пиперазинил)бензоилакриловой кислоты с диметилацеталем N,N -диметилформамида, взаимодействием полученного акрилата с $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, внутримолекулярной

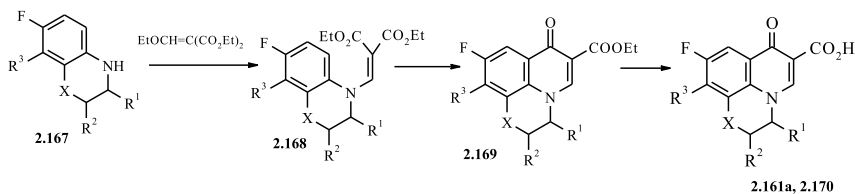
Схема 2.47



циклизацией меркаптопроизводного и гидролизом этоксикарбонильной группы [174–176].

Другим методом синтеза тиа(окса)зино[*i,j*]-аннелированных фторхинолонов **2.161** является конденсация бензоксазинов (бензтиазинов) **2.167** с диэтилэтоксиметиленмалонатом и последующей циклизацией интермедиатов в полифосфорной кислоте либо в смеси серной кислоты и уксусного ангидрида ($X=O$) или действием PBr_3 ($X=S$) (схема 2.48) [177–181]. Производное (**2.168**, $X=O$) также получали конденсацией 2-гидрокси-3,4-дифторанилина с диэтилэтоксиметиленмалонатом, затем вводили в реакцию с пропиленоксидом и замыкали (2-гидроксипропокси-3,4-дифтор)анилинометиленмалонат в **2.168** действием трифенилфосфина и диэтилазодикарбоксилата [182].

Схема 2.48

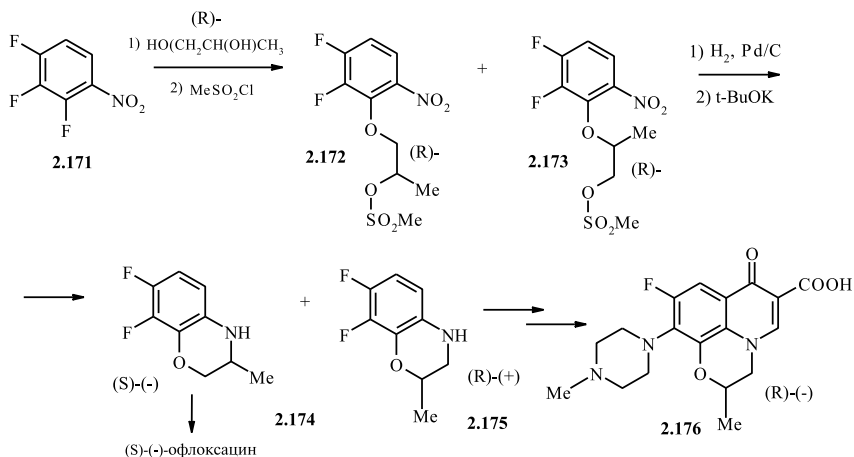


2.167–2.170: $X=O$, $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=F$ (**a**); в других соединениях $X=O$, S ; $R^1=Me$, H ; $R^2=H$, Me , фторзамещенный фенил; $R^3=Cl$, F , 1-пиперазинил, 4-метил-1-пиперазинил

В работе [158] описан синтез (*S*)-(-)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина **2.174** из 2,3,4-трифторнитробензола **2.171**. Один из подходов, представленный на схеме 2.49, включает взаимодействие 2,3,4-трифторнитробензола **2.171** с (*R*)-1,2-пропандиолом в тетрагидрофуране в присутствии гидрида натрия с образованием смеси (*R*)-3,4-дифтор-2-(2-гидроксипропокси)-нитробензола и (*R*)-3,4-дифтор-2-(1-гидроксиизопропокси)нитробензола в соотношении 3:2, образование смеси мезитатов **2.172** и **2.173**, восстановление нитрогруппы действием водорода с 10 %-м Pd/C и циклизацию в среде *трет*-бутоксиды калия с последующим разделением бензоксазинов **2.174** и **2.175** колоночной хроматографией.

На основе **2.175** синтезировано 2-метилпроизводное пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновой кислоты **2.176**. Замена (*R*)-1,2-пропандиола на (*S*)-изомер позволила получить аналогичным образом *R*(+)-офлоксацин и *S*(-)-2-метилпроизводное пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновой кислоты. Другой подход основан на использовании реакции 2,3-дифтор-6-нитрофенола, полученного гидролизом 2,3,4-трифторнитробензола **2.171**, с (*S*)-или (*R*)-2-(2-тетрагидропиранилокси)пропанолом [158]. В работе [183] синтез 3-алкил-9-фтор-10-(4-алкил-1-пиперазин)-7-оксо-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*]-1,4-бензоксазин-6-карбоновых кислот основывается на конденсации 2,3-дифтор-6-нитрофенола с галоген-метилалкилкетоном с последующим каталитическим восстановлением и достраиванием пиридинового фрагмента. Для построения фторсодержащих производных бензоксазина также используют взаимодействие 2,3,4-трифторнитробензола **2.171** с (*R*)-2-(этокситокси)-1-пропанолом или (*R*)-1-бензилокси-2-пропанолом [158]. Синтез левофлоксацина, первая стадия которого заключается в региоселективном нуклеофильном замещении атома фтора в положении 2 2,3,4-трифторнитробензола ацетонидом (*S*)-глицерола, приведен в работе [184].

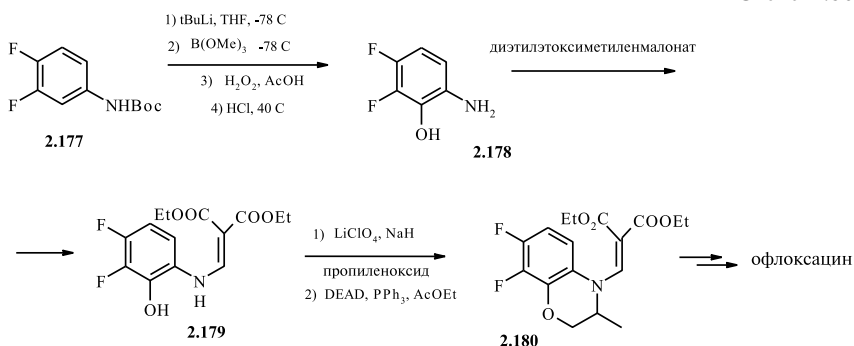
Схема 2.49



Оригинальный метод построения интермедиата типа **2.168** в синтезе офлоксацина предложен в статье [185]. Дифтораминофенол **2.178** получен из литийпроизводного, генерированного из **2.177** и (MeO)₃B с последующим окислением связи С–В и кислотным гидролизом. Аминофенол **2.178** был превращен в енамин **2.179**, который был использован для синтеза офлоксацина (схема 2.50). Циклизация соединения **2.179** с образованием **2.180** проводится действием триэтилфосфина и этилазодикарбоксилата (DEAD). В синтезе левофлоксацина применяется хиральный эпоксид, что позволяет избежать стадии

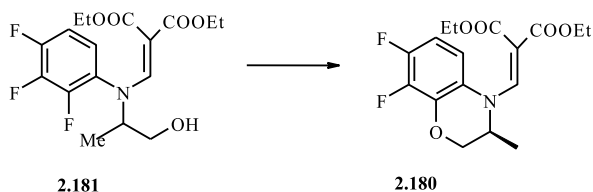
разделения рацемата для получения энантиомерно чистого бензоксазина **2.180** [182].

Схема 2.50



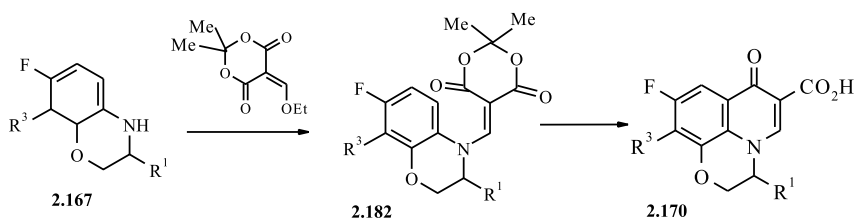
Другой путь построения бензоксазинового кольца интермедиата **2.180** представлен в работе [186] (схема 2.51).

Схема 2.51



В работе [187] синтез производных офлоксацина **2.170** предложено осуществлять реакцией фторсодержащего бензоксазина (**2.167**, $\text{X} = \text{O}$) с 2,2-диметил-5-этоксиметилен-1,3-диоксан-4,6-дионом с последующей циклизацией интермедиата **2.182** (схема 2.52).

Схема 2.52



Был предложен метод синтеза офлоксацина достраиванием пиридинового цикла без выделения интермедиата типа **2.166**. Этот способ включает амидирование бензоксазина **2.167** муравьиной кислотой и циклизацию полученного формамида с $\text{ClCOCH}_2\text{COOEt}$

с образованием трициклического эфира (**2.170**, $R^3 = F$), из которого получают офлоксацин **2.161a** [188]. Соединения (**2.170**, $R^3 = \text{фторэтокс}$) проявляют антибактериальную активность, а производные (**2.170**, $R^3 = OH$) обладают умеренной цитотоксичностью [189].

В лаборатории Института органического синтеза УрО РАН выполнена серия работ по кинетическому разделению рацематов 2-метилбензоксазина и других гетероциклических аминов [190-195]. Для разделения рацемата 7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4*H*[1,4]бензоксазина (*RS*)-**2.167a** были использованы напроксен, *N*-[сульфонилзамещенный]-(*R*)-пролин и (*2S*)-(6-метоксинафт-2-ил)пропионилхлорид. Полученный этим методом оптически активный (*S*)-изомер 2-метилбензоксазина **2.167a** использован для синтеза левофлоксацина (*S*)-(-)-**2.161a** [190].

Асимметричным восстановлением 7,8-дифтор-3-метил-2*H*-1,4-бензоксазина действием хиральных триацилоксиборгидридов натрия получен (*S*)-(-)-7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4*H*-1,4-бензоксазин **2.174**, ключевой интермедиат для синтеза (*S*)-(-)-офлоксацина [154].

Недавно описан способ синтеза интермедиата **2.174** органокаталитическим восстановлением 7,8-дифтор-3-метил-2*H*-1,4-бензоксазина с использованием хиральных кислот Брэнстеда как катализатора и замещенного дигидропиридина как источника водорода [196]. Метод прост и удобен, реакция протекает при комнатной температуре с высоким выходом и высокой энантиоселективностью при отсутствии металлов.

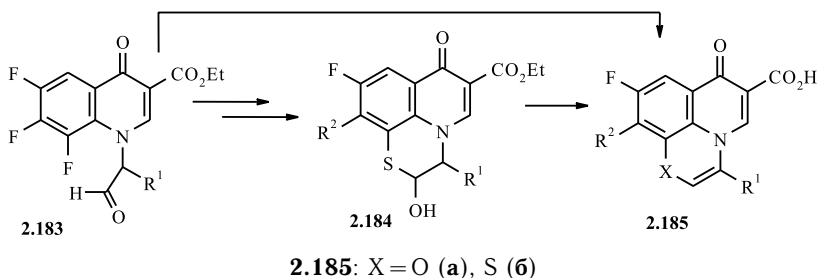
Для получения (*R*)- или (*S*)-7,8-дифтор-3-фторметил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина получали соответствующий 7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-гидроксиметил-4-толил-[1,4]бензоксазин, который обрабатывали диэтиламиносульфотрифторидом, после чего удаляли тозилльную защиту [158].

Взаимодействием 3,4-дифтор-2-меркаптонитробензола с (*R*)-1,2-пропиленоксидом в присутствии этилдиизопропиламина синтезирован (*R*)-3,4-дифтор-2-(2-гидроксипропилтио)нитробензол, который был восстановлен действием $SnCl_2$ до (*R*)-3,4-дифтор-2-(2-гидроксипропилтио)анилина, на основе которого получен (*S*)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазин — ключевой интермедиат в синтезе тиазино[*i,j*]хинолина. Исходя из 3,4-дифтор-2-меркаптонитробензола и (*S*)-1,2-пропиленоксида был получен (*R*)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазин [158, 197]. Другой важнейший способ синтеза 7,8-дифтор-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина основан на взаимодействии 2-меркапто-1-пропанола с 2,3,4-трифторнитробензолом. При окислении фторсодержащей 2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-3-метил-7-оксо-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]-бензотиазин-6-карбоновой кислоты перекисью водорода в уксусной кислоте образуется соответствующий 1-оксид [158].

Производные пиридо[1,2,3-*d,e*][1,4]бензокса(тия)зина **2.185** были синтезированы по схеме 2.53. Альдегид **2.183** получали действием

бензгидрил-2-бромпропионата на этиловый эфир 4-оксо-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновой кислоты в ДМФА в присутствии NaN с последующем удалением бензгидрильной группы [198] либо озонлизом 1-(1-бутен-3-ил)хинолона [199], полученную кислоту превращали в хлорангидрид и восстанавливали последний до **2.183**. Циклизация альдегида в ДМФА в присутствии основания дала оксазин (**2.185a**, $R^2 = F$). Для получения производных тиазина **2.184** необходима обработка альдегида **2.183** гидросульфитом натрия в ДМФА, превращение гидроксилпроизводного **2.184** в хлорид и дегидрогалогенирование. Гидролиз этоксикарбонильной группы и замещение атома фтора приводит к серии продуктов **2.185a** и **2.185b** [198].

Схема 2.53

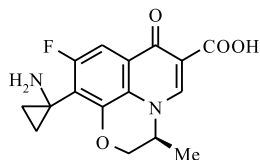


Пазуфлоксацин **2.186** — антибактериальный препарат, содержащий аминокicloпропильный заместитель в положении 10 [200–202]. Один из методов его получения — на основе эфира (**2.169**, $X = O$, $R^1 = Me$, $R^2 = H$) реакциями конденсации, гидролиза, циклоконденсации с использованием катализатора межфазного переноса и перегруппировкой Гофмана [203].

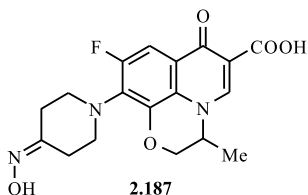
Модифицированный пиперидинозамещенный аналог офлоксацина **2.187** синтезирован в работе [204]. Аналог офлоксацина **2.188**, содержащий в положении 10 остаток 1-амино-3-азабицикло[3.2.1]гексана проявляет высокую активность к широкому ряду микроорганизмов, таких как *Sh. flexneri*, *P. vulgaris* [205].

Аналоги соединения **2.188**, содержащие остатки других бициклических аминов — диазабициклооктена и диазабициклононена — описаны в работе [206]. Изоксазоло-пиридобензоксазин **2.189** описан в патенте [207].

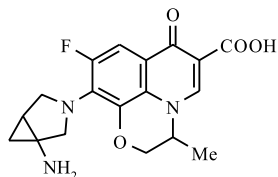
Активность аналога левофлоксацина, содержащего остаток 4,4-диметил-3-аминопирролидина **2.190** превышает активность 3-аминопирролидинового производного в отношении различных штаммов стафилококков и стрептококков [208]. (-)-10-(7-Амино-5-азаспиро[2,4]гептан-5-ил)-9-фтор-2,3-дигидро-3-(S)-метил-7-оксо-7H-пиридо-[1,2,3-de][1,4]бензоксазин-3-карбоновая кислота **2.191** синтезирована из дифтороборатного комплекса и описана в работе [209].



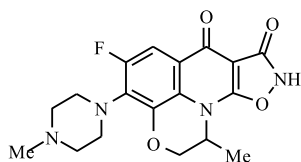
2.186



2.187

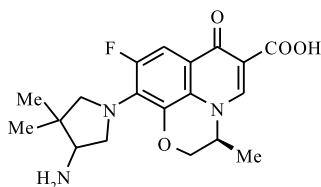


2.188

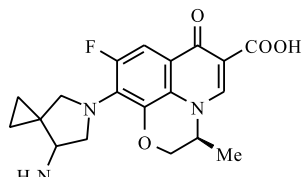


2.189

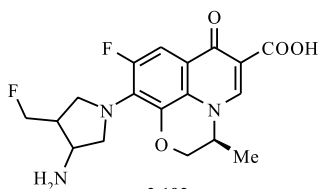
(3*S*)-10-[Цис-(3*S*,4*S*)-3-амино-4-(фторметил)пирролидин-1-ил]-9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота **2.192** активнее левофлоксацина в отношении *S. aureus* 870307 [210]. Соединение **2.193** уступает левофлоксацину по активности в отношении *A. faecalis* KCTC 1004, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. aeruginosa* KCTC 1637 [211]. Амид **2.194** синтезирован нагреванием 2-аминометилфурана с метиловым эфиром левофлоксацина в этилацетате при 100 °C в течение 12 ч [212].



2.190

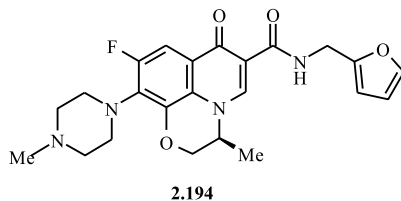
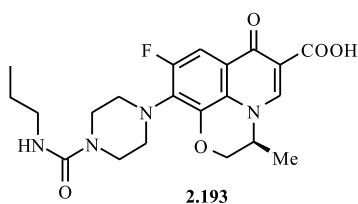


2.191



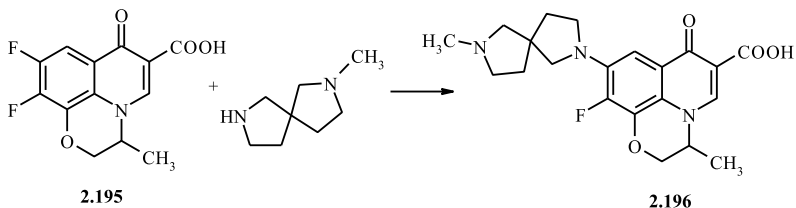
2.192

Взаимодействием офлоксацина с хлорметилацетатом, 1-хлорэтил-ацетатом или 1-хлорэтилкарбонатом получены пролекарства, эффективные для лечения заболеваний, вызванных *P. aeruginosa* [213].



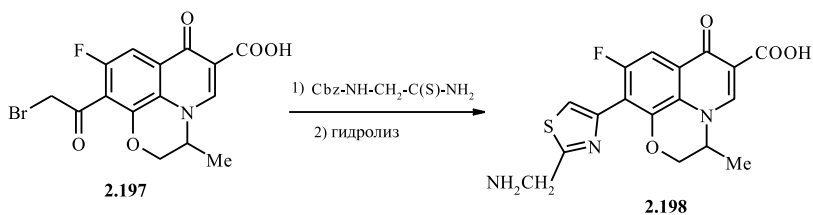
На схеме 2.54 приведен редкий для трициклических *[i,j]*-аннелированных хинолонов случай замещения атома F⁹ на остаток амина [214].

Схема 2.54

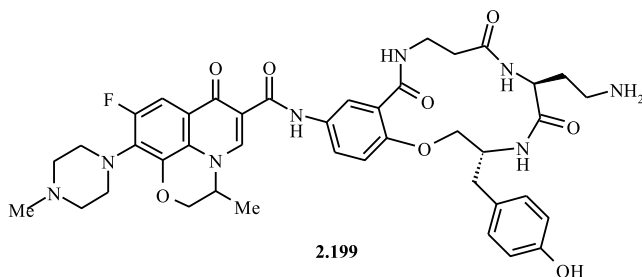


10-[2-(Аминометил)-4-тиазолил]-9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7*H*-пиридо-[1,2,3-*d,e*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота **2.198** получена взаимодействием **2.197** с тиаомидом (схема 2.55) [215].

Схема 2.55

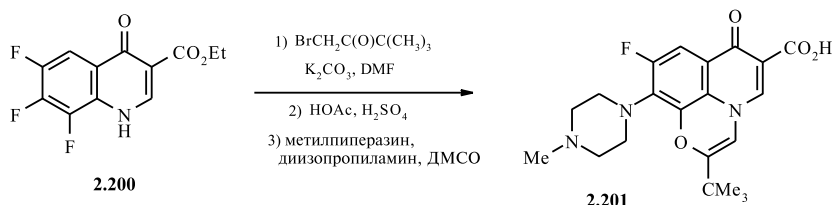


Аналог офлоксацина **2.199**, содержащий макроциклический фрагмент в положении 3, описан в работе [216].

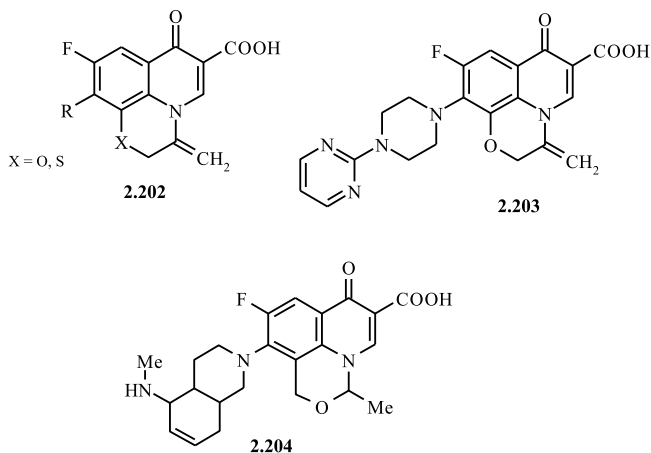


Синтезированы многочисленные аналоги офлоксацина, в которых модификация проводилась не только по положениям 6 и 10, но и по оксаиновому циклу. Так, на основе фторхинолона **2.200** с использованием 1-бром-3,3-диметил-2-бутанона (схема 2.56) в несколько стадий синтезировано трициклическое производное **2.201**, содержащее в оксаиновом фрагменте *трет*-бутильный заместитель в положении 2 [217].

Схема 2.56

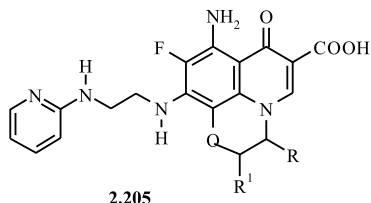


В работах [218, 219] приведен синтез 9-фтор-3-метилен-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновой кислоты и ее 1-тиа-аналога **2.202**, эти соединения проявляют сравнимую с офлоксацином активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Соединения (**2.202**, R = 3-циклопропиламинометил-1-пирролидин и **2.203**) обладают высокой активностью в отношении метициллин-резистентного штамма *S. aureus* MR5867 (MIC 0,016–0,25 мкг/мл) [220].



Был получен пиридо[1,2,3-*c,d*][3,1]бензоксазин **2.204**, который проявляет высокую активность в отношении *E. coli* (MIC 0,015 мкг/мл) и *S. aureus* (MIC 0,12 мкг/мл) [221]. 8-Аминозамещенные аналоги офлоксацина описаны в работе [222].

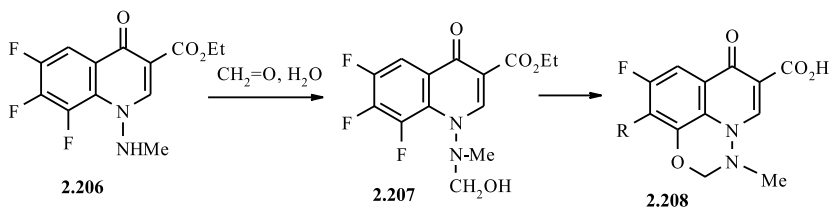
Синтезирована и протестирована на антибактериальную активность серия аналогов офлоксацина **2.205**, производное **2.205a** выделено в виде двух стереоизомеров [223]. В отношении *E. coli* и *S. aureus* микроорганизмов наибольшую активность проявил *R*-изомер **2.205a**, но в целом все полученные соединения оказались менее активными по сравнению с левофлоксацином.



$R^1 = \text{H}$, $R = \text{изопропил (a)}$, диметил (б) , циклобутил (в) , циклопентил (г) ,
 $R^1 = \text{диметил}$, $R = \text{H (д)}$

2.8.2. Марбофлоксацин и его аналоги. Марбофлоксацин является представителем еще одной группы трициклических фторхинолонов — пиридо[3,2,1-*i,j*]-1,3,4-бензоксадиазинов **2.208**, он широко используется в ветеринарии. Синтез соединений такого типа может быть осуществлен по схеме 2.57. Суспензию 1-(метиламино)-6,7,8-трифторхинолона **2.206** в воде нагревали с параформом, получая хинолон **2.207**, который циклизовали в присутствии тетрабутиламмоний-фторида в кипящем безводном тетрагидрофуране [224].

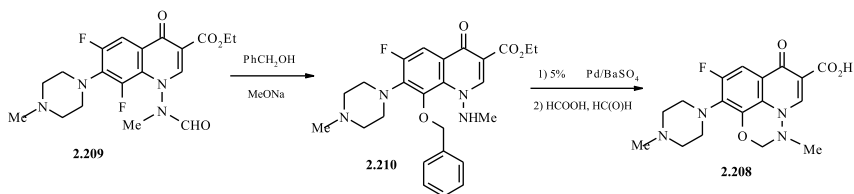
Схема 2.57



Эффективным методом получения марбофлоксацина (**2.208**, $R = 4\text{-метилпиперазинил}$) является сопровождающаяся дебензилированием циклизация **2.210** в автоклаве над 5 % Pd/BaSO₄ (схема 2.58) [225].

В работе [226] обсуждается необычная фотохимия марбофлоксацина. В отличие от других фторхинолонов облучение раствора **2.208** ведет к гомолитическому разрыву связи N–N, потере фрагмента и образованию фенокисильного радикала. Конечные продукты формируются в результате димеризации, восстановления или диспропорционирования радикала.

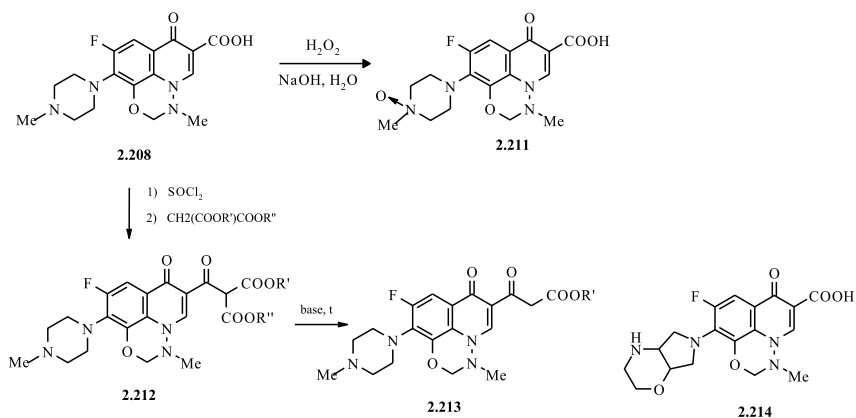
Схема 2.58



8-Амино-9-фтор-10-азабициклоалкил-пиридо[1,2,3-*de*][1,3,4]бензоксадиазины, обладающие антибактериальной активностью, описаны в работах [227–229].

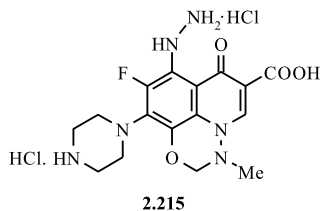
На схеме 2.59 показаны некоторые модификации марбофлоксацина **2.208**. N-Оксид марбофлоксацина **2.211** и пиридо[3,2,1-*i,j*]-1,3,4-бензоксадиазины **2.212**, **2.213** [230] используются для лечения бактериальных инфекций. Производное бензоксадиазины **2.214** показало активность в отношении *S. aureus* ICB 23701 (МПК 0,5 ммоль/мл) [229].

Схема 2.59



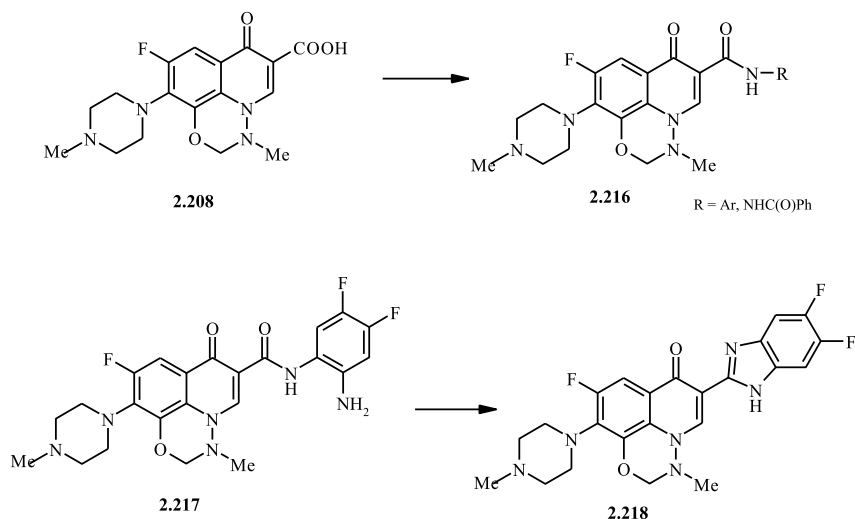
Аналог оксадиазино[*i,j*]-хинолона (**2.208**, R = F), содержащий нитрогруппу в положении 8, был подвергнут превращению в 8-аминопроизводное действием никеля Ренея, замещению атома F¹⁰ на *трет*-бутилпиперазинкарбоксилат, превращению в диазониевый интермедиат действием нитрозоний тетрафторбората с последующим восстановлением диазогруппы. Обработка полученного 8-гидразинопроизводного соляной кислотой привела к образованию соединения **2.215**, которое обладает хорошей растворимостью в воде и высокой активностью в отношении широкого ряда микроорганизмов [10].

Разработан метод синтеза амидов фторхинолонкарбоновых кислот, основанный на активации карбоксильной группы через смешанный ангидрид хлоругольной кислоты. Мягкие условия реакции позволили



получить амиды хинолонкарбоновой кислоты и ряда ариламинов — 3,4-дифторанилина, 1,2-диамино-3,4-дифторбензола, 4-амино-1,5-диметил-2-фенилпиразолона-3 **2.216**. Показано, что амид хинолонкарбоновой кислоты и 1,2-диамино-3,4-дифторбензола, имеющий свободную аминогруппу **2.217**, конденсируется при нагревании до 160 °С в 3-бензимидазольное производное **2.218** (схема 2.60). Бензгидразид хинолонкарбоновой кислоты был получен через активирование последней бутиловым эфиром хлоругольной кислоты [231].

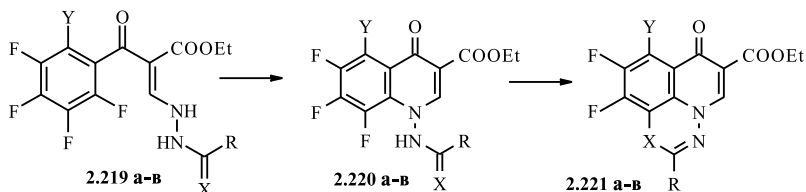
Схема 2.60



2.8.3. Другие *[i,j]*-аннелированные фторхинолоны. Разработаны методы синтеза и других *[i,j]*-аннелированных фторхинолонов. Так, циклизацией 2-полифторбензоилакрилатов **2.219a–в**, содержащих в положении 3 остатки гидразида, тиосемикарбазида и амидразона, осуществлен синтез 1,3,4-тиадиазино[6,5,4-*i,j*]-, 1,3,4-оксадиазино[6,5,4-*i,j*]- и 1,2,4-триазино[5,6,1-*i,j*]аннелированных хинолонов **2.221a–в** (схема 2.61). При кипячении **2.219a** в толуоле в течение 2 ч образуются тиадиазинохинолоны **2.221a**, причем промежуточные бициклические производные выделить не удалось [232, 233].

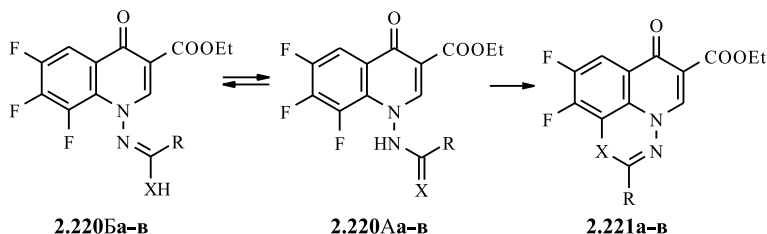
Циклизация акрилатов **2.219б**, **в** в толуоле в течение 2–3 ч приводит к образованию производных **2.220б**, **в**. Оксиадиазинохинолоны **2.221б** были получены циклизацией **2.220б** в кипящем толуоле в присутствии карбоната калия, триазинохинолоны **2.221в** — при нагревании **2.220в** в уксусном ангидриде [234–237]. Особый интерес в качестве потенциальных лекарственных препаратов представляют тиадiazино-аннелированные хинолоны **2.221а** и продукты замещения атомов F⁸ и F¹⁰ на остатки циклоалкилиминов, так как среди них выявлены соединения, которые наряду с антибактериальной проявляют и другие виды активности [238, 239].

Схема 2.61



2.219–2.221: Y = H, F; R = Ar, Het, циклоалкилимино; X = S (**а**), O (**б**), NH (**в**)

Различная способность фторхинолонов, содержащих в положении 1 способные к таутомерии группировки, вступать в реакции циклизации (внутримолекулярное замещение фтора) с образованием трициклических производных **2.221** подтверждается данными квантово-химических расчетов на примере соединений **2.220а–в** (Y = H) [240]. Полуэмпирическим методом PM3 была определена оптимальная геометрия обеих таутомерных форм (А) и (Б) соединений **2.220** и продуктов циклизации **2.221**, рассчитаны их энергетические, зарядовые и орбитальные характеристики.



Показано, что для соединений **2.220а** (X = S), легко вступающих в процесс циклизации, более стабильной и энергетически более выгодной является форма (Б), которая характеризуется наименьшим значением полной энергии (E_{TOTAL}) (табл. 2.6). Для производных **2.220б** (X = O), требующих более жестких условий протекания реакции, как правило, более характерной является форма (А). Соединения **2.220в**

(X = NH), которые не удалось подвергнуть циклизации при нагревании в отсутствии или в присутствии основания, также преимущественно реализуются в форме (Б). Энергетические характеристики ВЗМО и НСМО таутомерной формы (Б) (табл. 2.6) имеют примерно одинаковое значение как для циклизующихся, так и для нециклизуемых молекул. Наиболее информативным фактором, отличающим циклизующиеся и нециклизуемые соединения является плотность распределения ВЗМО ($\rho_{\text{ВЗМО}}^X$) на гетероатоме X и НСМО на атоме C⁸ хинолонового цикла ($\rho_{\text{НСМО}}^C$) (табл. 2.6). Максимальной заселенностью ВЗМО обладают легко циклизующиеся производные **2.220a**, что может характеризовать их как соединения с более ярко выраженными нуклеофильными свойствами верхней орбитали гетероатома X. При этом плотность распределения НСМО на атоме C⁸ также должна иметь достаточно высокое значение.

Структура производных **2.221a–в** подтверждена методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹⁹F, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа [232, 233]. В таблице 2.7 приведены данные спектров ЯМР ¹⁹F для производных **2.221a, б**, а на рис. 2.4 — молекулярная структура **2.221a** (Y = F, R = гексаметиленимин).

Рентгеноструктурный анализ тиadiaзинохинолона (рис. 2.4) показал, что молекула представляет собой сочлененную трициклическую полигетероатомную систему с тремя атомами фтора, этоксикарбонил- и гексаметилениминовым заместителями. Трициклическая система почти плоская, двугранный угол между плоскостью хинолинового фрагмента и приконденсированного к нему шестичленного тиadiaзинового цикла равен 3,1°. Гексаметилениминовый заместитель имеет конформацию кресла с почти копланарными атомами N³, C¹⁴, C¹⁶ и C¹⁷ и атомами C¹⁵, C¹⁸, C¹⁹, отклоняющимися на расстояния –0,64, 0,89 и 1,17 Å от этой плоскости. Следует отметить такую особенность конформации молекулы, как незначительный поворот гексаметилениминового фрагмента вокруг связи C¹–N³ (оба атома плоско-тригональные, суммы валентных углов 359,9 и 358,1°) относительно тиadiaзинового цикла. Возможно, этот поворот обусловлен отсутствием стерических напряжений в молекуле (присутствие заместителей у атомов S и N могло бы привести к стерическим затруднениям между ними и протонами атомов C¹⁴ и C¹⁹). Анализ расстояний в цепочке N³–C¹=N¹–N² (длины этих связей 1,38, 1,27, 1,41 Å) не исключает наличие в ней некоторого сопряжения. Также почти копланарна с плоскостью хинолинового фрагмента этоксикарбонильная группа, двугранный угол между плоскостью через неводородные атомы этоксикарбонильной группы и плоскостью хинолина равен 5,6°.

На основе акрилатов **2.222** синтезированы тетрациклические хинолоны, в которых тиadiaзиновый фрагмент аннелирован с хинолиновым и с триазольным — 9-фтор-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-R-8-оксо-8H-[1,2,4]-триазоло[3,4-*b*]тиadiaзино[6,5,4-*ij*]хинолин-7-карбоновые кислоты **2.223** (схема 2.62). Активность таких соединений

Таблица 2.6

Энергетические и орбитальные характеристики
форм А и Б соединений **2.220**

Соединение	E_{total} , ккал/моль		для формы Б		Орбитальные характерис- тики атомов, участвующих в циклизации	
	А	Б	$E_{\text{ВЗМО}}$	$E_{\text{НСМО}}$	$\rho_{\text{НСМО}}^{\text{с}}$	$\rho_{\text{ВЗМО}}^{\text{х}}$
2.220а (R = морфолино)	–125139	–125152	–5,914	5,311	0,3246	0,1418
2.220а (R = тиоморфолино)	–122661	–122674	–5,884	5,319	0,3225	0,1445
2.220а (R = пирролидин- 1-ил)	–118378	–118389	–5,606	5,558	0,3605	0,1209
2.220а (R = иклогексил- амино)	–125279	–125291	–5,698	5,441	0,3358	0,1489
2.220а (R = пиперидин-1-ил)	–121825	–121837	–5,723	5,506	0,3515	0,1179
2.220б (R = Ph)	–121515	–121512	–5,688	4,957	0,0333	0,0770
2.220б (R = C ₆ H ₄ NO ₂ -3)	–138380	–138376	–5,908	4,088	0,0089	0,0758
2.220б (R = пиридинил-4)	–122165	–122161	–5,869	4,465	0,0177	0,0767
2.220б (R = пиридинил-3)	–122166	–122162	–5,811	4,516	0,0181	0,0779
2.220б (R = Me)	–107163	–107159	–5,756	5,441	0,3493	0,0813
2.220б (R = CH ₂ CN)	–113252	–113248	–6,034	5,251	0,3349	0,0677
2.220в (R = Ph)	–118831	–118836	–5,868	5,285	0,1698	0,1099

Таблица 2.7

Химические сдвиги $\delta(F)$ и КССВ в спектрах ^{19}F ЯМР (235МГц, DMSO- d_6) фторсодержащих тиа(окса)диазинохинолонов **2.221a, б**

X	Y	R	Химический сдвиг $\delta(F)$, КССВ J (Гц)		
			F^{10}	F^9	F^8
O	H	пиридин-4-ил	154,24 $^3J_{FF} = 22$, $^4J_{FH} = 7,5$	134,51 $^3J_{FF} = 22$, $^3J_{FH} = 11$	—
O	H	пиридин-3-ил	154,24 $^3J_{FF} = 22$, $^4J_{FH} = 7,6$	134,66 $^3J_{FF} = 22$, $^3J_{FH} = 10,4$	—
O	F	пиридин-4-ил	151,43 $^3J_{FF} = 21,4$, $^4J_{FF} = 6,0$	160,59 $^3J_{FF} = 20,2$, $^3J_{FF} = 21,4$	146,19 $^3J_{FF} = 20,2$, $^4J_{FF} = 6,0$
O	F	пиридин-3-ил	151,42 $^3J_{FF} = 21,3$, $^4J_{FF} = 5,5$	160,77 $^3J_{FF} = 20,2$, $^3J_{FF} = 21,3$	146,31 $^3J_{FF} = 20,2$, $^4J_{FF} = 5,5$
S	H	гексаметиленимин-1-ил	132,1 $^3J_{FF} = 23,5$, $^4J_{FH} = 9,0$	137,8 $^3J_{FF} = 23,5$, $^3J_{FH} = 10,8$	—
S	H	пирролидин-1-ил	132,2 $^3J_{FF} = 22,3$, $^4J_{FH} = 8,5$	137,8 $^3J_{FF} = 22,3$, $^3J_{FH} = 10,8$	—
S	F	гексаметиленимин-1-ил	129,63 $^3J(F^{10}, F^9) = 23,2$, $^4J(F^{10}, F^8) = 9,8$	162,41 $^3J(F^9, F^8) = 20,2$, $^3J(F^9, F^{10}) = 23,2$	140,93 $^3J(F^8, F^9) = 20,2$, $^4J(F^8, F^{10}) = 9,8$
S	F	пирролидин-1-ил	131,05 $^3J(F^{10}, F^9) = 23,2$, $^4J(F^{10}, F^8) = 9,3$	163,69 $^3J(F^9, F^8) = 20,4$, $^3J(F^9, F^{10}) = 23,2$	142,12 $^3J(F^8, F^9) = 20,4$, $^4J(F^8, F^{10}) = 9,3$

с R=H, Me к грамположительным и грамотрицательным бактериям сопоставима с активностью офлоксацина, производные с R=Ar менее активны [241].

Получены производные пиридо[3,2,1-*i,j*]циннолина **2.226** [242]. Синтез основан на присоединении 1-метиламинохинолона **2.224** к ди-*трет*-бутилметиленималонату и циклизации полученного продукта **2.225** в присутствии карбоната цезия в качестве основания (схема 2.63). После ряда последовательных превращений (гидролиза

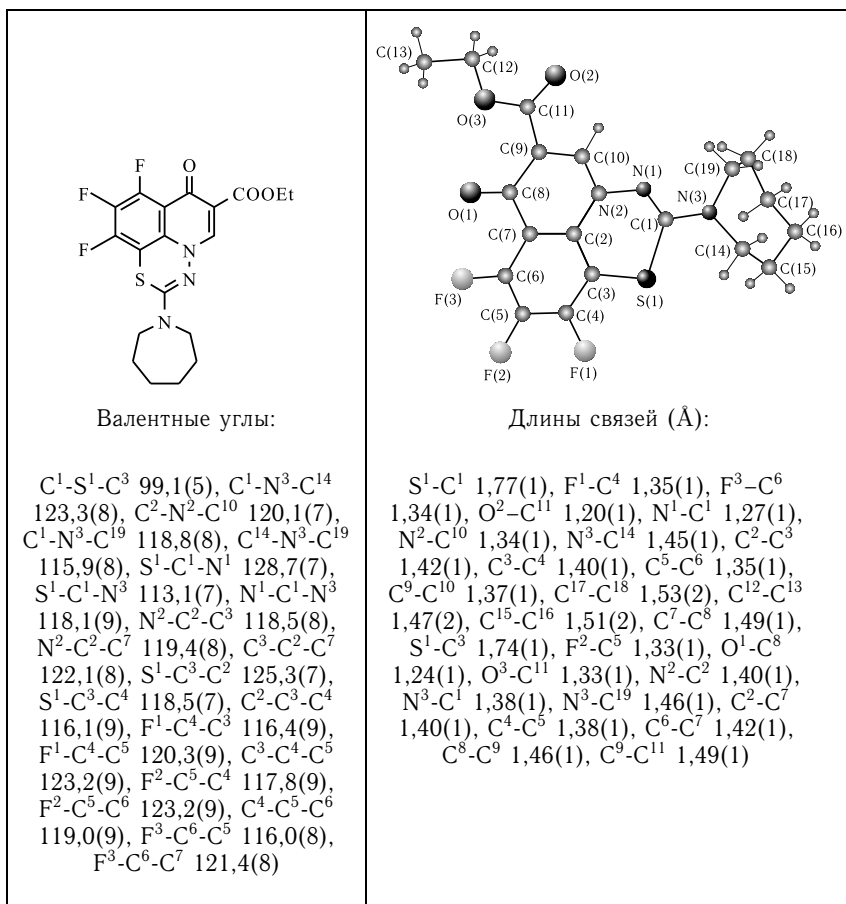
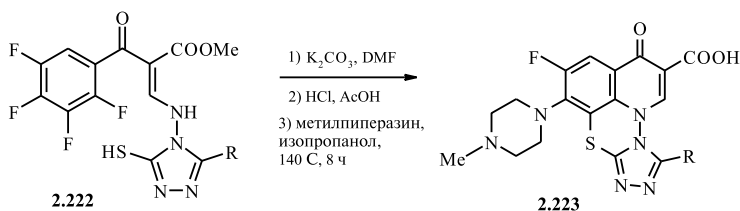


Рис. 2.4. Данные РСА этилового эфира 8,9,10-трифтор-7-оксо-7*H*-2-гексаметиленимин-1-ил-[1,3,4]тиадиазино [6,5,4-*i,j*]хинолин-6-карбоновой кислоты

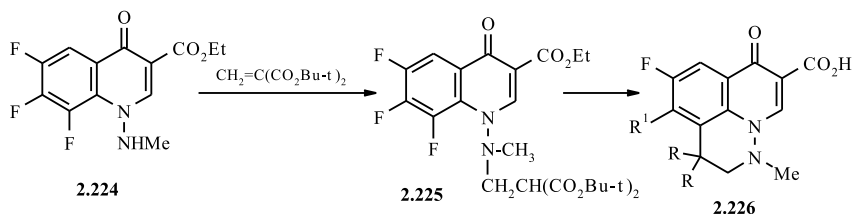
Схема 2.62



сложноэфирных групп, декарбоксилирования и замещения атома фтора при действии аминов) получен ряд высокоактивных антибактериальных агентов **2.226** [243, 244]. Соединение (**2.226**, R = H,

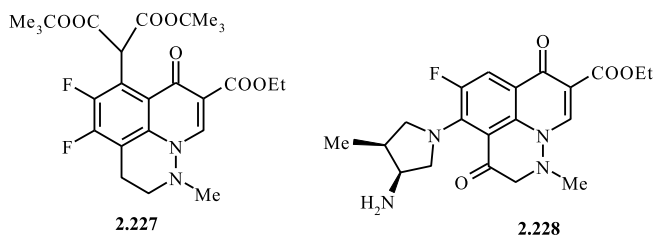
$R^1 = \text{цис(-)-3-амино-4-метилпирролидин)}$ в 8 раз активнее в отношении *P. aeruginosa*, чем офлоксацин.

Схема 2.63



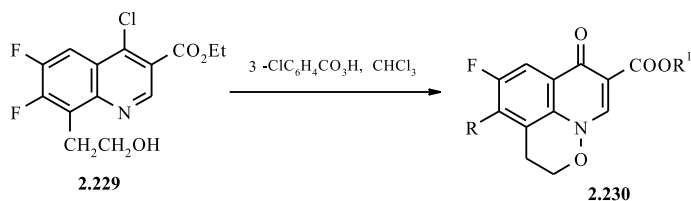
2.226: R = H, COOCMe₃

Производное пиридо[3,2-*i,j*]циннолина **2.227** проявляет высокую активность к *E. coli* NIH JC-2 (МПК 0,05 мкг/мл) [245]. Соединение **2.228** активно в отношении *E. coli* (МПК 0,05 мкг/мл), *S. aureus* (МПК 0,1 мкг/мл) и *P. aeruginosa* (МПК 0,39 мкг/мл) [245].



На схеме 2.64 показан способ получения производных 7*H*-[1,2]оксаино[4,3,2-*i,j*]хинолина **2.230а, б**. Спирт **2.229** нагревали с *m*-хлорпербензойной кислотой в хлороформе. Гидролиз сложноэфирной группы полученного трициклического хинолона **2.230а** и замещение атома фтора остатком пиперазина привели к соединению **2.230б**, которое оказалось, однако, менее активным в отношении *E. coli*, чем офлоксацин [246].

Схема 2.64

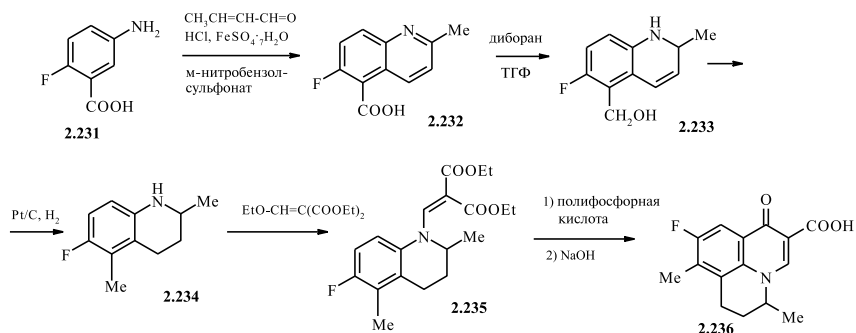


2.230: R = F, R¹ = Et (**а**); пиперазин-1-ил, R¹ = H (**б**)

Важное значение для медицинской химии имеют оптически чистые фторсодержащие производные бензохинолизина. Так, минимальная

ингибирующая концентрация *S*-(-)-надифлоксацина в отношении *S. aureus* ATCC 25923 составляет 0,025 мкг/мл [245]. Синтез 8-метилфлумехина **2.236** представлен на схеме 2.65 [248–250]. Ключевым интермедиатом в синтезе **2.236** является 6-фтор-5-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинальдин **2.234**.

Схема 2.65

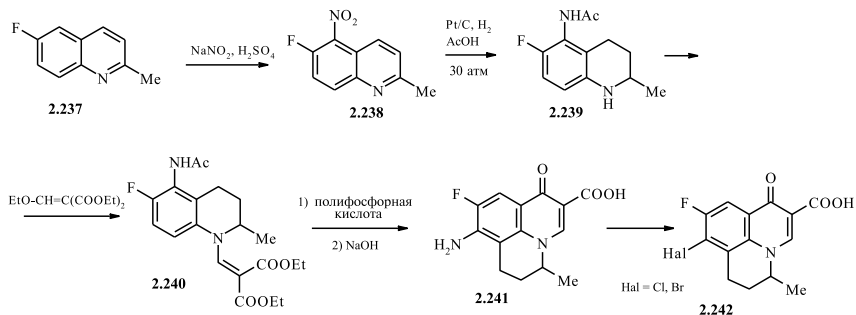


Для получения *S*-(-)-флумехина рацемическую смесь **2.234** разделяли при использовании *L*-(-)-ди-*n*-толуолтартратов [251] или 3-бром-8-сульфокамфоры [252].

Описан способ получения 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолина — прекурсора в синтезе флумехина — органокалитическим восстановлением 2-метил-6-фторхинолина с использованием хиральных кислот Брэнстеда как катализатора и замещенного дигидропиридина как источника водорода [196]. Метод достаточно прост, реакция протекает при комнатной температуре с высоким выходом и высокой энантиоселективностью при отсутствии металлов.

Синтез 8-аминоаналога флумехина **2.241** на основе 6-фтор-5-нитрохинальдина **2.238** представлен на схеме 2.66. Диазотированием и замещением диазогруппы на галоген получены 8-хлор- и 8-бромпроизводные, осуществлен синтез амидов 8-бром-производного **2.242** [253].

Схема 2.66



Изучение зависимости структура–свойство в ряду полициклических фторхинолонов показывает, что геометрическая структура играет важную роль в биоактивности. Синтез новых фторхинолонов обычно сопровождается изучением их строения различными методами, в том числе и рентгеноструктурным анализом. На рис. 2.5 представлена структура 6-этил-9-фтор-6,7-дигидро-8-(4-гидроксипиперидино)-5-метил-1-оксо-1*H*,5*H*-бензо[*ij*]хинолизин-2-карбоновой кислоты **2.243** — этильного аналога наdifлоксацина [254].

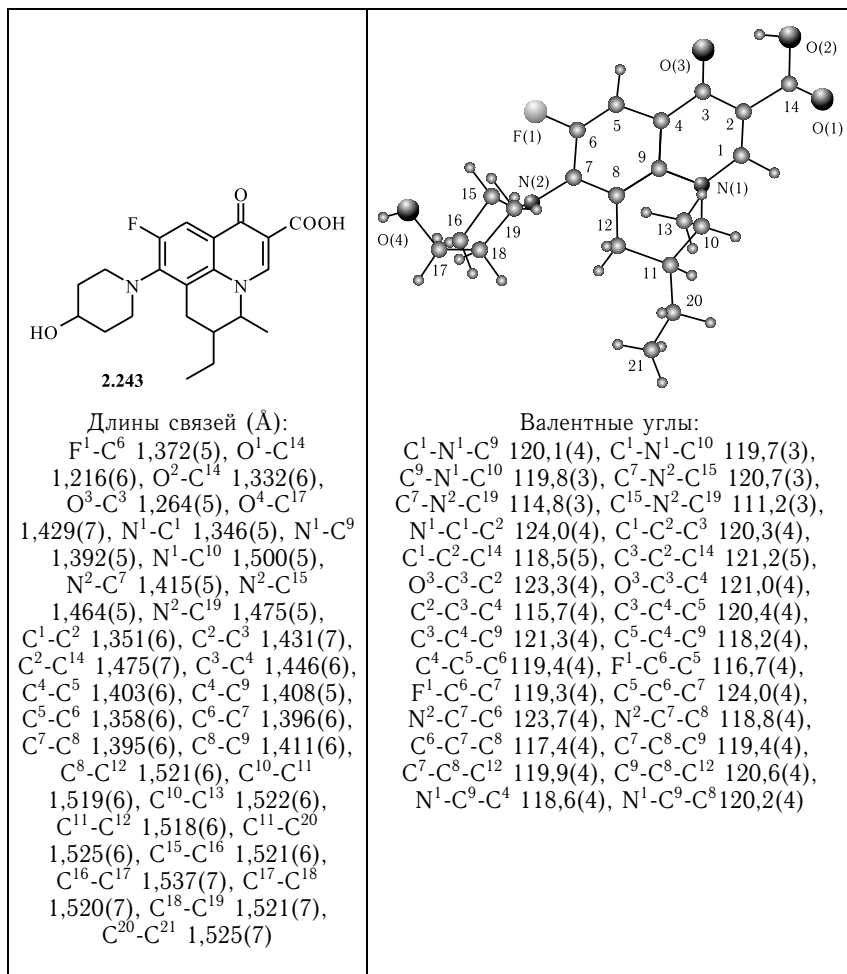


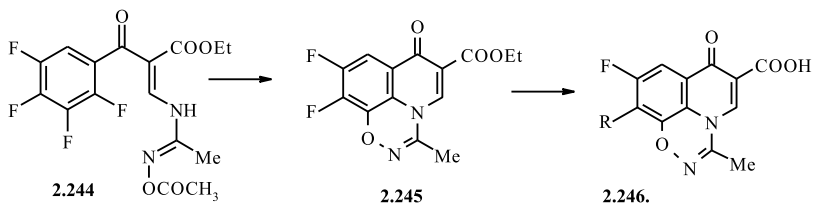
Рис. 2.5. Данные РСА соединения **2.243**

В соединении **2.243**, как и в наdifлоксацине, хинолоновый фрагмент практически плоский, пиперидиновое кольцо твистировано,

метильная группа отклоняется на значительный угол от плоскости хинолонового цикла, а этильная группа занимает экваториальное положение.

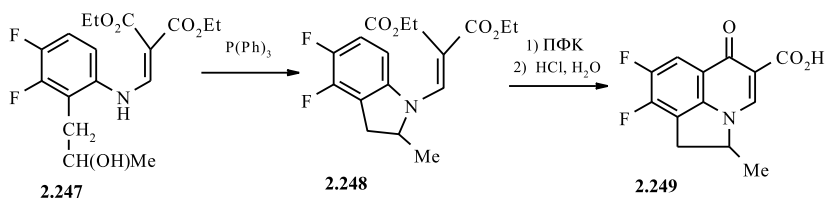
1,2,4-Оксадиазино[*i,j*]-аннелированный фторхинолон **2.245** синтезирован циклизацией 3-[1-(гидроксиминоэтил)амино]-акрилата **2.244** в ДМФА в присутствии карбоната калия (схема 2.67). Интермедиат **2.244** получен из 3-этоксиакрилата, формамидоксима и уксусного ангидрида. Хинолоны (**2.246**, R = 4-метилпиперидин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил) активны в отношении *K. pneumoniae* [255].

Схема 2.67



8,9-Дифтор-2-метил-6-оксо-1,2-дигидропирроло[3,2,1-*i,j*]хинолин-5-карбоновая кислота **2.249** получена из соединения **2.247** последовательным замыканием дигидропиррольного и пиридинового циклов (схема 2.68) [256, 257]. Замещение атома F на остаток 4-метилпиперазина осуществлялось при нагревании дифторборатного комплекса, полученного из **2.249** с метилпиперазином в гексаметиленфосфотриамиде [258].

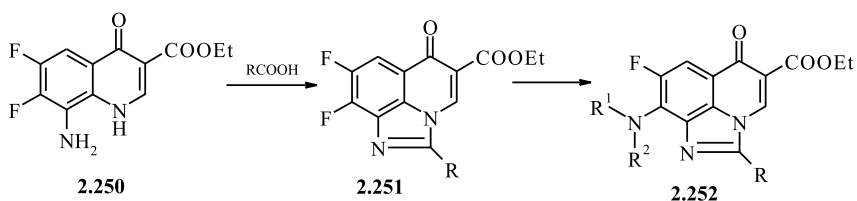
Схема 2.68



Производные имидазо[4,6,1-*i,j*]хинолин-3-карбоновой кислоты **2.251** получены конденсацией 8-аминохинолонов **2.250** с алифатическими карбоновыми кислотами (схема 2.69). Соединения (**2.252**, NR¹R² = 4-метилпиперазин-1-ил, R = H, Et) показали умеренную антибактериальную активность [259].

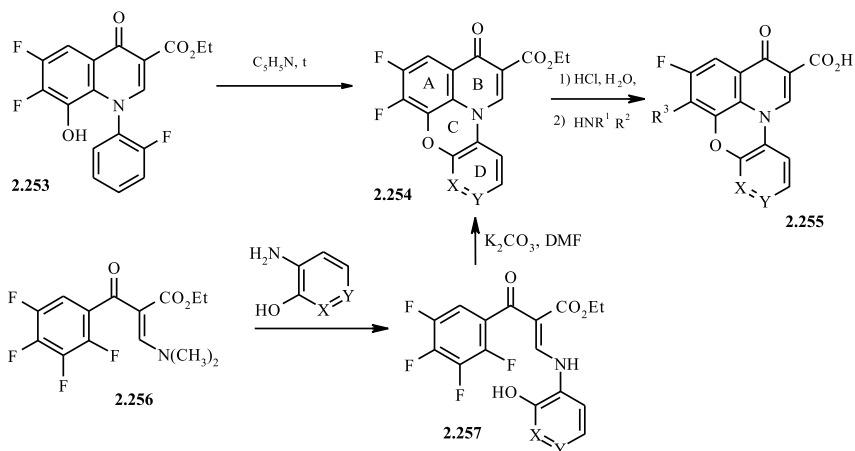
Циклизацией фторхинолона **2.253**, имеющего в положении 8 гидроксигруппу, а в положении 1 *o*-фторфенильный заместитель, получен фторсодержащий пиридо[3,2,1-*k,l*]феноксазин — тетрациклический [*i,j*]-аннелированный фторхинолон **2.254a** (схема 2.70) [260–263]. Более удобным способом получения соединений **2.254** — интермедиатов в синтезе тетрациклических фторхинолонкарбоновых

Схема 2.69



кислот **2.255** — представляется конденсация енамина **2.256** с *o*-амино-фенолами и последующая циклизация акрилатов **2.257** в присутствии основания [264].

Схема 2.70



2.254, **2.257**: X = Y = CH (**a**); X = N, Y = CH (**б**), X = CH, Y = N (**в**)

Соединения **2.257a** модифицированы введением галогенов, сульфогрупп, а также арильных заместителей в кольцо D, для производных **2.257б**, **в** получены замещенные по пиридиновому фрагменту D аналоги [265].

На основе фторхинолона **2.258**, имеющего в положении 8 аминогруппу, получены [i,j]-аннелированные тетрациклические фторхинолоны **2.259**, содержащие хиноксалиновый фрагмент [266] (схема 2.71). Эти соединения имеют широкий спектр антибактериальной активности, но они менее активны, чем офлоксацин [261].

Фторсодержащие пиридинобензофеноксазины **2.260–2.262** синтезированы циклоконденсацией енамина **2.256** с 3-амино-2-нафтолом, 1-амино-2-нафтолом и 2-амино-1-нафтолом соответственно (схема 2.72) [267].

Интерmediаты **2.260** были модифицированы заменой бензотетрацикла E на пиримидиновый [268].

Схема 2.71

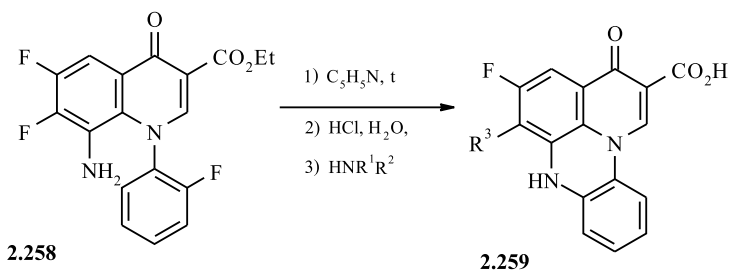
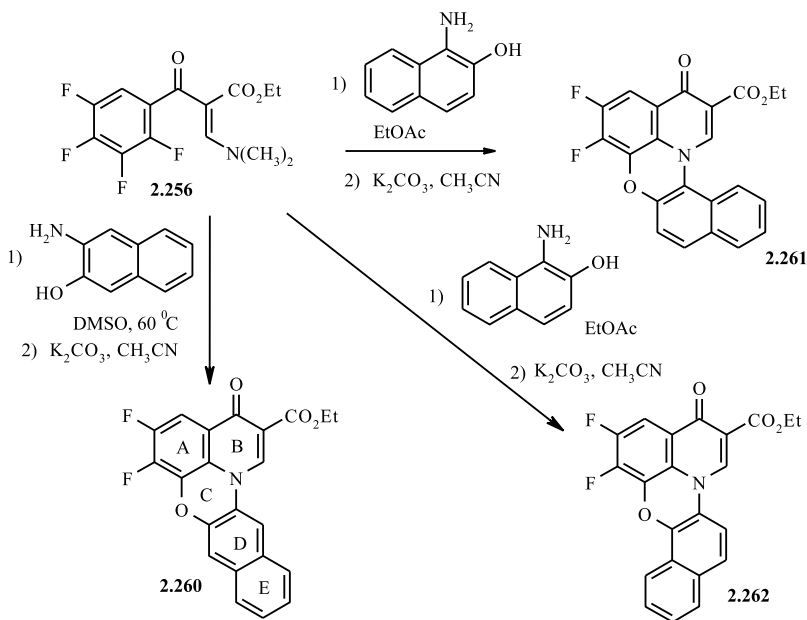


Схема 2.72



Внутримолекулярной циклизацией 3-пентафторбензоилметилена-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-она **2.263** в ДМСО при $200^\circ C$ без основания, либо при $80^\circ C$ в присутствии триэтиламина получен 3-оксо-4,5,6-трифтор-3H-пиридо[3,2,1-k,l]феноксазин-3-он **2.264** (схема 2.73) [269].

Взаимодействием этоксиакрилата **2.265** с аминорауцилом получено производное 7-окса-8,10,11b-триазабензо[de]антрацена **2.266** (схема 2.74) [270, 271]. Применение o-гидроксиаминопроизводных фенантрена позволило синтезировать шестиядерные фторхинолоны **2.268** [272].

Схема 2.73

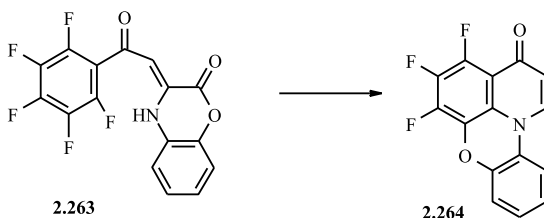
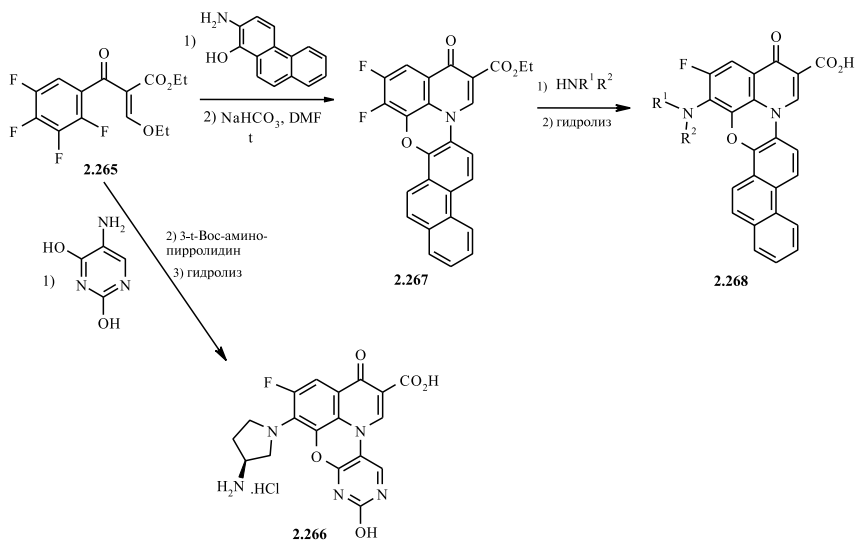


Схема 2.74



Пиридобензоксазин **2.272**, аннелированный феноксазином, синтезирован на основе бензоксазольного производного **2.269** (схема 2.75) [265].

Другие шестиядерные аналоги пиридофеноксазинов — пиридобензофуорофеноксазин **2.273**, а также пиридобензоксазины, аннелированные флуореном **2.274** и антрахиноном **2.275**, также синтезированы, исходя из производного **2.256** (схема 2.76) [268].

Фторсодержащее производное 4-оксо-4*H*-пиридо[3,2,1-*k,l*]фентиазин-5-карбоновой кислоты **2.279** синтезировано на основе *o*-аминотиофенола и енамина **2.256** либо этоксиакрилата **2.265**, в качестве интермедиата выделяли дисульфид **2.276** либо акрилат **2.277** соответственно (схема 2.77) [265, 268].

Взаимодействием 3-этоксиакрилатов типа **2.265** с 2-гидразинобензазолами в толуоле синтезирован ряд этиловых эфиров 3-(бензол-2-ил)гидразино-2-полифторбензоилакриловой кислоты **2.280а-ж**. Способность этих соединений к amino-иминной таутомерии позволила

Схема 2.75

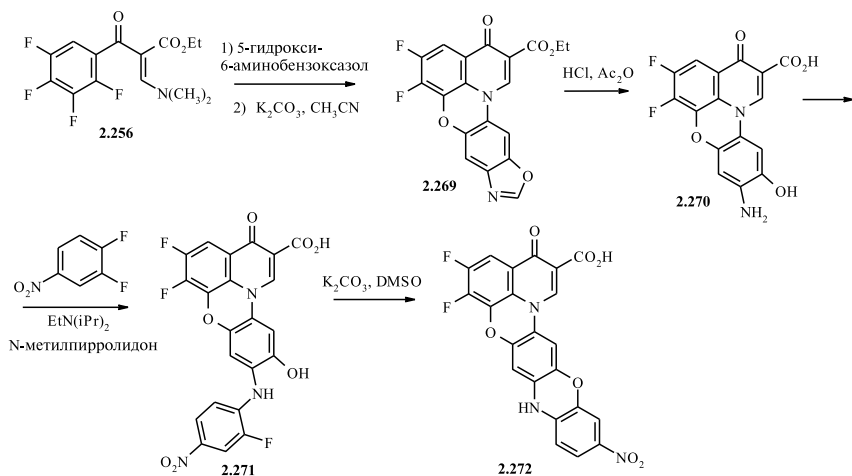
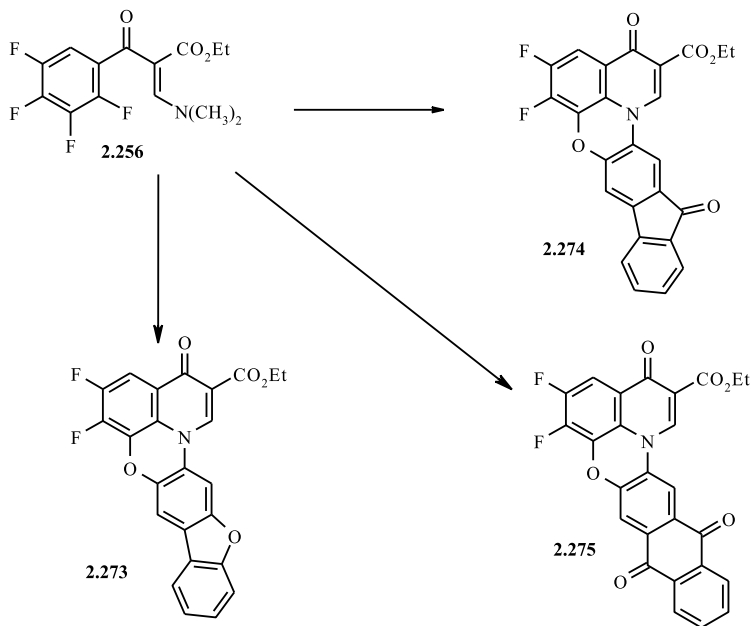
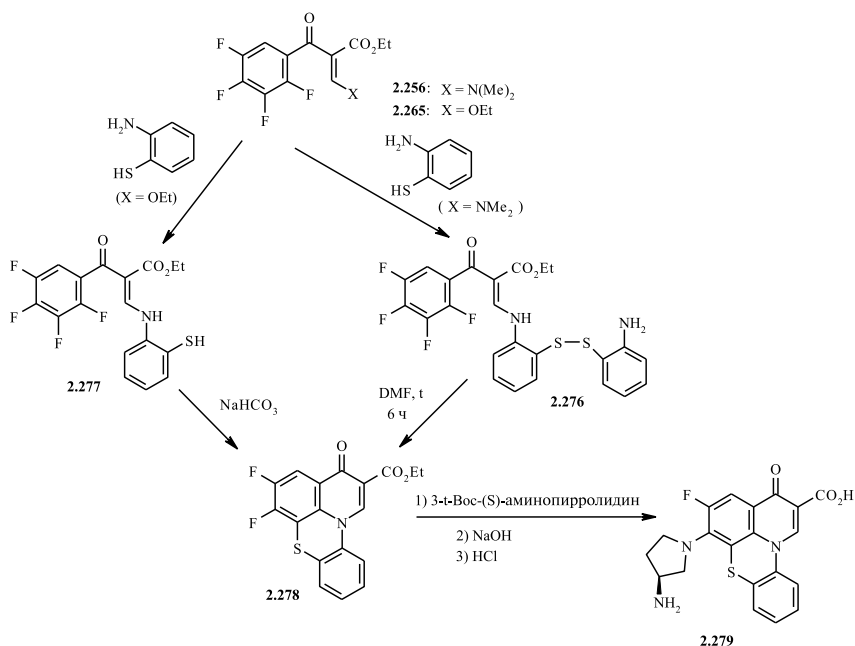


Схема 2.76



осуществить циклизации с $[i,j]$ -аннелированием хинолинов триазинным циклом (схема 2.78). Новые пентациклические фторхинолоны **2.282a–ж** были получены циклизацией акрилатов **2.280a–ж** в кипящем ацетонитриле в присутствии диазабиклоундец-7-ена (DBU),

Схема 2.77

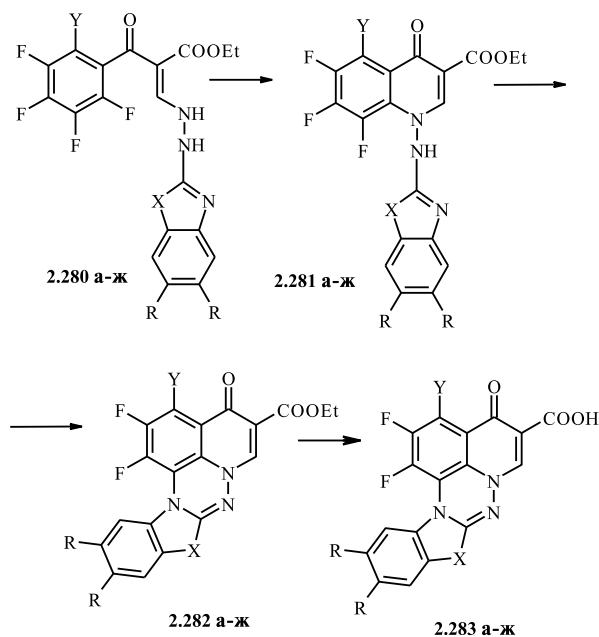


триэтилбензиламмоний хлорида или фторида калия, либо при нагревании в диоксане в присутствии гидрида натрия [273–275].

Структура фторхинолонов **2.283** изучена методами ЯМР ¹H, ¹⁹F спектроскопии, масс-спектрометрии и на примере этилового эфира 4-оксо-1,2-дифтор-4Н-бензтиазоло[2',3':3,4]-1,2,4-триазино[5,6,1-*i,j*]хинолин-5-карбоновой кислоты **2.282ж** подтверждена данными РСА (рис. 2.6).

По данным РСА молекула пентациклического фторхинолона представляет собой систему из пяти сочлененных ненасыщенных циклов. В отличие от других конденсированных ароматических систем, планарность рассматриваемого соединения существенно нарушена, причем все конденсированные циклы некопланарны друг другу. Действительно, плоскость бензольного кольца и плоскость тиазольного кольца образуют угол 5,9°; триазиновое кольцо сопряжено с пиридоновым фрагментом и дифторбензольным кольцом, образуя двугранные углы 3,7° и 10,3°; двугранный угол между дифторбензольным и пиридоновым циклами хинолонового фрагмента равен 6,7°. Очевидно, стерическое препятствие, возникающее из-за водородного атома при атоме С¹ и атома фтора при С¹³, является причиной отклонений полициклической системы от планарности. Если бы бензольные кольца бензтиазольного и хинолонового фрагментов были планарными, расстояние между атомами F² и Н¹ было бы слишком мало (менее 2,0 Å),

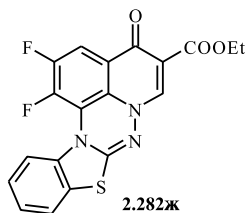
Схема 2.78



2.280–2.283: X = NCH₃, R = F, Y = F (**a**), H (**б**); R = Y = H (**в**); Y = F, R = NO₂ (**г**), Br (**д**); X = S, R = H, Y = F (**е**), H (**ж**)

что недопустимо. Нарушение планарности в пентациклическом производном (угол между плоскостями бензольных колец равен 28,8°) дает возможность расстоянию F²–H¹ увеличиться до значения (2,32 Å). Угол поворота этокси-группы относительно плоскости хинолинового фрагмента вокруг связи C⁸–C¹⁷ равен 10,8°.

Проанализированы спектры ЯМР ¹⁹F ряда пентациклических фторхинолонов (табл. 2.8) [275]. В спектрах производных бензимидазо[2',3':3,4]-1,2,4-триазино[5,6,1-*i,j*]хинолина **2.282–2.283a, б** сигнал F¹ имеет сложную мультиплетность, анализ линий мультиплета F¹ дает основание считать, что F¹ взаимодействует с четырьмя другими ядрами (F², F³ или H³, F¹¹ и H¹²). В спектрах таких пентациклических производных сигнал атома F¹¹ отличается по мультиплетности от сигнала F¹⁰ вследствие взаимодействия ядер F¹¹ и F¹. Сигнал атома F¹ в спектре ЯМР ¹⁹F производного (Y = Z = H, R = F), записанном с широкополосным подавлением протонов, имеет вид дублета дублетов. Таким образом, особенностью спектров ЯМР ¹⁹F бензазолотриазинохинолинов является проявление дальних КССВ ⁷J(F¹, F¹¹) = 3,5–4,0 Гц и ⁶J(F¹, H¹²) = 2,0–3,0 Гц.

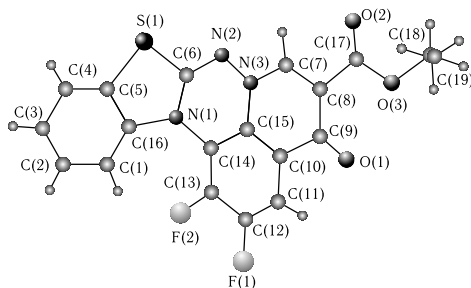


Длины связей (Å):

S¹-C⁵ 1,747(4), S¹-C⁶ 1,743(4),
F¹-C¹² 1,347(5), F²-C¹³
1,346(4), O¹-C¹⁹ 1,221(5),
O²-C¹⁷ 1,190(6), O³-C¹⁷
1,318(5), O³-C¹⁸ 1,489(7),
N¹-C⁶ 1,390(5), N¹-C¹⁴
1,411(5), N¹-C¹⁶ 1,416(5),
N²-N³ 1,403(4), N²-C⁶ 1,275(5),
N³-C⁷ 1,342(5), N³-C¹⁵
1,396(5), C¹-C² 1,392(6), C¹-C¹⁶
1,376(6), C¹-H¹ 0,97(6), C²-C³
1,375(7).

Валентные углы:

N¹-C¹⁴-C¹³ 126,5(3), N¹-C¹-C¹⁵
117,0(3), C¹³-C¹⁴-C¹⁵ 116,4(3),
N³-C¹⁵-C¹⁰ 119,2(3), N³-C¹⁵-C¹⁴
118,7(3), C¹⁰-C¹⁵-C¹⁴ 122,0(3),
N¹-C¹⁶-C¹ 129,1(4), N¹-C¹⁶-C⁵
110,8(3), C¹-C¹⁶-C⁵ 120,0(4),
O²-C¹⁷-O³ 122,6(4), O²-C¹⁷-C⁸
123,1(4), O³-C¹⁷-C⁸ 114,1(4),
O³-C¹⁸-C¹⁹ 106,3(6),
O³-C¹⁸-H^{18A} 111(4),
O³-C¹⁸-H^{18B} 124(3),
C¹⁹-C¹⁸-H^{18A} 120(4),
C¹⁹-C¹⁸-H^{18B} 98(3),
H^{18A}-C¹⁸-H^{18B} 98(5),
C¹⁸-C¹⁹-H^{19A} 109(3),
C¹⁸-C¹⁹-H^{19B} 94(3),
C¹⁸-C¹⁹-H^{19B} 120(4),
H^{19A}-C¹⁹-H^{19B} 124(5),
H^{19A}-C¹⁹-H^{19C} 106(5),
H^{19B}-C¹⁹-H^{19C} 106(5)

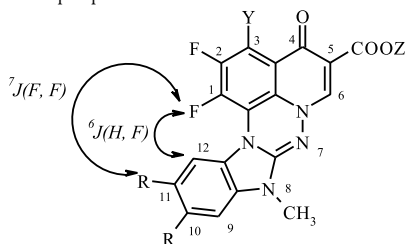


Валентные углы:

C⁵-S¹-C⁶ 90,4(2), C¹⁷-O³-C¹⁸ 116,8(4),
C⁶-N¹-C¹⁴ 116,5(3), C⁶-N¹-C¹⁶ 113,3(3),
C¹⁴-N¹-C¹⁶ 130,1(3), N³-N²-C⁶ 114,8(3),
N²-N³-C⁷ 116,8(3), N²-N³-C¹⁵ 122,3(3),
C⁷-N³-C¹⁵ 120,4(3), C²-C¹-C¹⁶ 118,6(4),
C²-C¹-H¹ 116(3), C¹⁶-C¹-H¹ 126(3),
C¹-C²-C³ 121,3(4), C¹-C²-H² 114(4),
C³-C²-H² 124(4), C²-C³-C⁴ 120,7(5),
C²-C³-H³ 127(3), C⁴-C³-H³ 113(3), C³-C⁴-C⁵
118,5(4), C³-C⁴-H⁴ 119(3), C⁵-C⁴-H⁴
122(3), S¹-C⁵-C⁴ 126,5(3), S¹-C⁵-C⁶
112,5(3), C⁴-C⁵-C⁶ 120,9(4), S¹-C⁶-N¹
111,3(3), S¹-C⁶-N² 120,7(3), N¹-C⁶-N²
128,1(4), N³-C⁷-C⁸ 123,7(4), N³-C⁷-H⁷
109(3), C⁸-C⁷-H⁷ 127(3), C⁷-C⁸-C⁹ 120,8(3),
C⁷-C⁸-C¹⁷ 114,4(3), C⁹-C⁸-C¹⁷ 124,8(3)

Рис. 2.6. Данные РСА соединения **2.282ж**

Таблица 2.8

Химические сдвиги δ (F) в спектрах ^{19}F ЯМР (235МГц, CDCl_3)фторхинолонов **2.282–2.283**

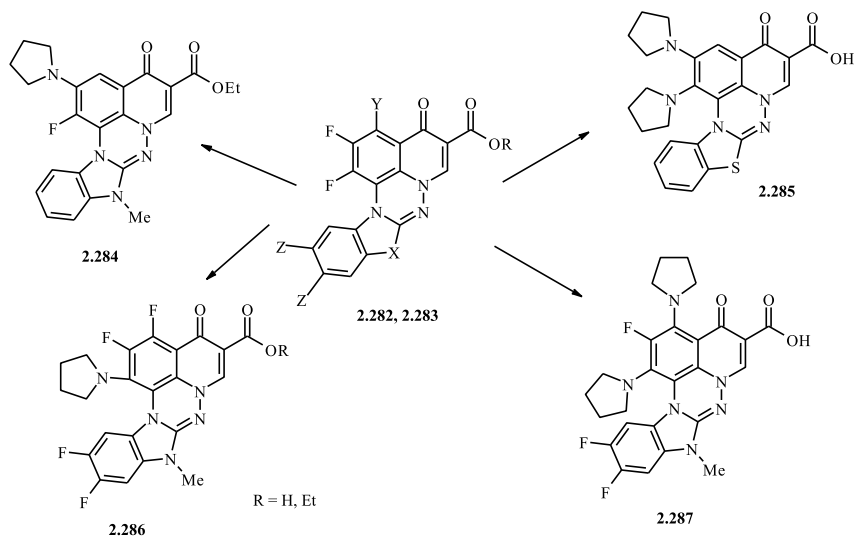
Соединение	Химические сдвиги, δ_F , м.д., nJ , Гц				
	F ¹	F ²	F ³	F ¹⁰	F ¹¹
Z = Et, 2.282a	135,56 д.д.д.д. $^3J(\text{F}^1-\text{F}^2)$ 21,5, $^4J(\text{F}^1-\text{F}^3)$ 5,8, $^6J(\text{F}^1-\text{H}^{12})$ 2,5, $^7J(\text{F}^1-\text{F}^{11})$ 4,0	161,72 д.д. $^3J(\text{F}^2-\text{F}^1)$ 20,4, $^3J(\text{F}^2-\text{F}^3)$ 20,4	145,99 д.д. $^3J(\text{F}^3-\text{F}^2)$ 19,7, $^4J(\text{F}^3-\text{F}^1)$ 5,8	146,20 д.д.д. $^3J(\text{F}^{10}-\text{F}^{11})$ 21,5, $^3J(\text{F}^{10}-\text{H}^9)$ 11,0, $^4J(\text{F}^{10}-\text{H}^{12})$ 7,5	143,05 д.д.д.д. $^3J(\text{F}^{11}-\text{F}^{10})$ 21,5, $^3J(\text{F}^{11}-\text{H}^{12})$ 10,5, $^4J(\text{F}^{11}-\text{H}^9)$ 7,5, $^7J(\text{F}^{11}-\text{F}^1)$ 4,0
Z = Et, 2.282б	138,65 д.д.д.д. $^3J(\text{F}^1-\text{F}^2)$ 21,5, $^4J(\text{F}^1-\text{H}^3)$ 8,0, $^6J(\text{F}^1-\text{H}^{12})$ 2,0, $^7J(\text{F}^1-\text{F}^{11})$ 3,5	135,61 д.д. $^3J(\text{F}^2-\text{F}^1)$ 21,3, $^3J(\text{F}^2-\text{H}^3)$ 10,4	—	146,21 д.д.д. $^3J(\text{F}^{10}-\text{F}^{11})$ 22,0, $^3J(\text{F}^{10}-\text{H}^9)$ 10,5, $^4J(\text{F}^{10}-\text{H}^{12})$ 7,5	145,85 д.д.д.д. $^3J(\text{F}^{11}-\text{F}^{10})$ 22,0, $^3J(\text{F}^{11}-\text{H}^{12})$ 10,5, $^4J(\text{F}^{11}-\text{H}^9)$ 7,5, $^7J(\text{F}^{11}-\text{F}^1)$ 3,5
Z = H, 2.283a	133,35 д.д.д.д. $^3J(\text{F}^1-\text{F}^2)$ 21,2, $^4J(\text{F}^1-\text{F}^3)$ 5,8, $^6J(\text{F}^1-\text{H}^{12})$ 2,0, $^7J(\text{F}^1-\text{F}^{11})$ 3,3	158,85 д.д. $^3J(\text{F}^2-\text{F}^1)$ 20,6, $^3J(\text{F}^2-\text{F}^3)$ 20,6	144,05 д.д. $^3J(\text{F}^3-\text{F}^2)$ 20,0, $^4J(\text{F}^3-\text{F}^1)$ 5,8	145,48 д.д.д. $^3J(\text{F}^{10}-\text{F}^{11})$ 21,4, $^3J(\text{F}^{10}-\text{H}^9)$ 11,5, $^4J(\text{F}^{10}-\text{H}^{12})$ 7,1	142,27 д.д.д.д. $^3J(\text{F}^{11}-\text{F}^{10})$ 21,7, $^3J(\text{F}^{11}-\text{H}^{12})$ 10,8, $^4J(\text{F}^{11}-\text{H}^9)$ 6,8, $^7J(\text{F}^{11}-\text{F}^1)$ 3,6
Z = H, 2.283б	136,50 д.д.д.д. $^3J(\text{F}^1-\text{F}^2)$ 21,1, $^4J(\text{F}^1-\text{H}^3)$ 7,9, $^6J(\text{F}^1-\text{H}^{12})$ 2,0, $^7J(\text{F}^1-\text{F}^{11})$ 3,5	132,77 д.д. $^3J(\text{F}^2-\text{F}^1)$ 20,9, $^3J(\text{F}^2-\text{H}^3)$ 10,2	—	145,49 д.д.д. $^3J(\text{F}^{10}-\text{F}^{11})$ 21,5, $^3J(\text{F}^{10}-\text{H}^9)$ 11,5, $^4J(\text{F}^{10}-\text{H}^{12})$ 7,2	142,05 д.д.д.д. $^3J(\text{F}^{11}-\text{F}^{10})$ 21,6, $^3J(\text{F}^{11}-\text{H}^{12})$ 10,7, $^4J(\text{F}^{11}-\text{H}^9)$ 6,9, $^7J(\text{F}^{11}-\text{F}^1)$ 3,8

Выявлены некоторые особенности замещения атомов фтора производных **2.282** на остатки аминов. В отличие от три- и тетрациклических $[i,j]$ -аннелированных фторхинолонов замещению подвергается не только атом F¹, но и атом F² хинолонов **2.282** (при Y = H) [275]. Так, взаимодействием производных **2.283в** и **2.282в** с пирролидином в пиридине были получены 1,2-дизамещенный хинолон **2.285** и монозамещенный продукт **2.284** соответственно (схема 2.79). Данные ЯМР ^1H и масс-спектров соединения **2.285** указывают на наличие в нем двух остатков амина. В спектре ЯМР ^{19}F хинолона проявляется один сигнал в виде дублета дублетов с константами 8,0 и 3,0 Гц, в спектре ЯМР ^1H этого продукта сигнал H³ проявляется в виде дублета с константой 8,0 Гц. На основании этого был сделан вывод, что атом F¹ сохранился, а атом F²

подвергся замещению. При взаимодействии кислот **2.283в, е** или боратного комплекса **2.283е** с другими аминами (бутиламином, 1-метилпиперазином, 1-карбоэтоксипиперазином) в ацетонитриле в присутствии DBU, в пиридине или диметилформамиде образуется смесь 1- и 2-монозамещенных продуктов в соотношении от 1 : 1 до 1 : 2. Вероятно, что вследствие электронного влияния бензазолотриазиновой составляющей пентациклической системы почти выравнивается способность атомов F¹ и F² к нуклеофильному замещению и, кроме того, в результате стерических факторов затрудняется замещение в положении 1.

В хинолонах **2.282–2.283** (при Y = F) атом F² не склонен замещаться на остатки аминов (схема 2.79). Взаимодействием соединения **2.282а** с пирролидином в пиридине был получен продукт замещения только атома F¹ — монозамещенный эфир **2.286**, который гидролизом был превращен в соответствующую кислоту. Строение эфира **2.286** и кислоты подтверждено спектральными данными. Интересной особенностью спектров ЯМР ¹⁹F 1-(пирролидин-1-ил)-производных является наличие констант ⁹J(F¹¹, H^{5'}) = 3,0 Гц и ⁵J(F², H^{2'}) = 3,0 Гц, которые, как и константы ⁷J(F¹, F¹¹) и ⁶J(F¹, H¹²) в соединениях **2.282–2.283** (табл. 2.8) обусловлены геометрической близостью взаимодействующих ядер. При взаимодействии кислоты **2.283а** с пирролидином в пиридине происходит замещение атомов F¹ и F³ на остаток амина. В спектре ЯМР ¹H полученного хинолона **2.287** присутствуют сигналы двух остатков пирролидина, в спектре ЯМР ¹⁹F этого соединения сигнал атома F² проявляется в виде синглета.

Схема 2.79



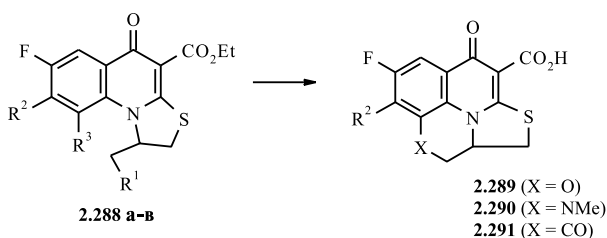
Синтез 1-фтор-11-(4-метил-1-пиперазинил)-8-оксо-2,3-дигидро-4*H*,8*H*-пиридо-[1,2,3-*e,f*][1,5]бензоксазепин-7-карбоновой кислоты, обладающей антибактериальной активностью, описан в работе [276].

2.9. Тетрациклические [*a,i,j*]-аннелированные фторхинолоны

Синтез тетрациклических аналогов офлоксацина был осуществлен двумя путями: внутримолекулярной циклизацией трициклических фторхинолонов (схемы 2.80, 2.81) или исходя из производных тиазолооксазина и тиазолопиразина (схема 2.82).

Циклизацию трициклических фторхинолонов **2.288** с образованием производных **2.289** проводили в ДМФА в присутствии карбоната калия. При проведении реакции в ацетонитриле в присутствии триэтиламина образуются производные **2.290**, а в полифосфорной кислоте — соединения **2.291** (схема 2.80) [277].

Схема 2.80

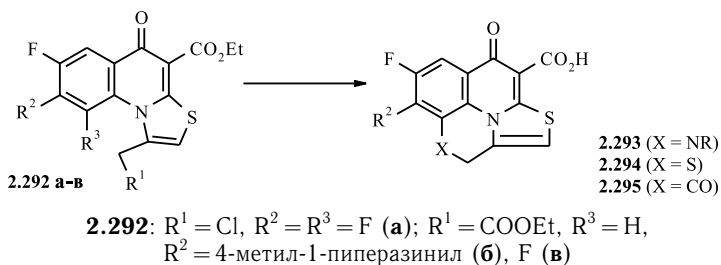


2.288: $R^2 = R^3 = F$, $R^1 = OH$ (**a**); $NHMe$ (**б**); $R^1 = COOMe$, $R^3 = H$, $R^2 = 4\text{-метил-1-пиперазинил}$ (**в**)

Тетрациклические производные **2.293**, **2.294** получены из хинолона **2.292a** (схема 2.81). Соединение **2.292a** реагирует с первичным амином в ацетонитриле в присутствии триэтиламина или с сульфидом натрия в хлороформе в присутствии тетрабутиламмонийбромида, образуя хинолонопроизводные (**2.293**, **2.294**, $R^2 = Cl$). Для синтеза 4-гидрокси-5-(4-метил-1-пиперазинил)-8-оксо-6-фтор-8*H*-бензо[*i,j*]тиазоло[2,3,4-*d,e*]-хинолизин-9-карбоновой кислоты **2.295** соединение **2.292b** циклизуют нагреванием в полифосфорной кислоте [49, 278, 279].

Тиазолохиноксалины и тиазолобензоксазины **2.296** (схема 2.82) [280–282], оказались удобными соединениями для синтеза тетрациклических фторхинолонов **2.293**, **2.295**, **2.299**. При взаимодействии тиазолохиноксалинов и тиазолобензоксазинов **2.296a–в** с трихлорметилхлорформиатом в абсолютном толуоле, обработкой диэтилмалонатом в ацетонитриле в присутствии триэтиламина получены малонаты **2.297**. Эти соединения циклизуются в полифосфорной кислоте, давая в результате тетрациклические хинолонопроизводные (**2.293**, **2.295**,

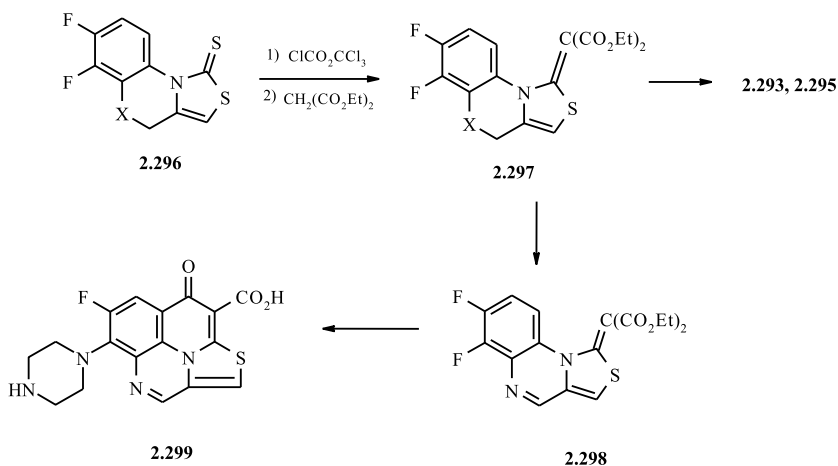
Схема 2.81



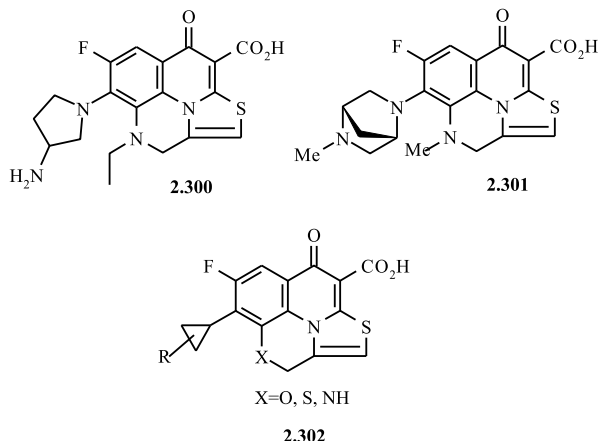
$R^2 = F$), которые после гидролиза этоксикарбонильной группы и замещения атома фтора у C^7 дают 7-замещенные хинолоны [283, 284].

Для синтеза тетрациклического соединения **2.299** авторы [282] разработали удобный способ окисления амина **2.297в** ($X = NH$) в имин **2.298** действием ДМСО и трифторуксусного ангидрида. Дальнейшая циклизация полученного малоната **2.298** в полифосфорной кислоте, затем гидролиз этоксикарбонильной группы триацетоксибораном в уксусном ангидриде и замещение атома фтора в положении 7 остатком 1-метилпиперазина привели к получению хинолона **2.299** с планарной тетрациклической структурой.

Схема 2.82



Соединения **2.295** высокоактивны к метициллин-резистентному штамму *S. aureus* (MRSA) и к офлоксацин-резистентным штаммам. Препарат (**2.295**, $R^2 = 2\text{-метоксиметилморфолино}$) является перспективным для применения в качестве терапевтического средства против MRSA-бактерий. Антибактериальная активность тетрациклических $[a,i,j]$ -аннелированных фторхинолонов зависит от гетероатома X



(NMe \geq O \gg CO) в ряду тиазольных производных **2.293** и O > NMe = CO для тиазолидиновых **2.289–2.291** [49, 277, 285].

Тетрациклическое производное **2.300**, содержащее остаток 3-аминопирролидина, и соединение **2.301**, содержащее остаток (1S, 4S)-5-метил-2,5-диазацикло[2.2.1]гептана, превышают по антибактериальной активности офлоксацин [286, 287]. Синтезированы также аналоги **2.301**, содержащие в положении 7 остатки 8-азабицикло[4.3.0]-нонен-8-ила или 2-окса-5,8-дизабицикло[4.3.0]нон-8-ила [288], 2-метиламино-8-азабицикло[4.3.0]нон-3-ен-8-ила [289].

Высокой активностью обладают аналоги хинолоны **2.302**, содержащие в положении 7 замещенный циклопропильный остаток [290].

Список литературы

1. Мокрушина Г. А., Носова Э. В., Липунова Г. Н., Чарушин В. Н. // Журн. орган. химии. 1999. Т. 35, № 10. С. 1447–1463.
2. Kondo H., Taguchi M., Inoue Y. et al. // J. Med. Chem. 1990. V. 33, № 7. P. 2012–2015.
3. Coppola G. M., Damon R. E. // J. Heterocycl. Chem. 1980. V. 17, № 8. P. 1729–1731.
4. Schroeder M. C., Kiely J. S. // J. Heterocycl. Chem. 1988. V. 25, № 6. P. 1769–1772.
5. Chu D. T. W., Claiborne A. K. // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 1537–1539.
6. Chu D. T. W., Fernandes P. B., Pernet A. G. // J. Med. Chem. 1986. V. 29, № 8. P. 1531–1534.
7. Патент Африки № 02802 // Chem. Abstr. 1987. V. 106. 213930.
8. Ziegler C. B., Morgan D. B., Fenton T. J., Lin Y. // J. Heterocycl. Chem. 1990. V. 27, № 3. P. 587–589.
9. Kleinman E. F., Bordner Y., Newhouse B. Y., MacFerrin K. // J. Amer. Chem. Soc. 1992. V. 114, № 12. P. 4945–4946.

10. Международная заявка № 29894 / Т. Р. Demutz, R. E. White // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 202038.
11. Воловенко Ю. М., Немазаный А. Г., Рябоконь И. Г., Бабищев Ф. С. // Укр. хим. журн. 1988. Т. 54. С. 295–298.
12. Липунова Г. Н., Носова Э. В., Васильева П. В., Чарушин В. Н. // Изв. АН, Сер. хим. 2003. С. 436–441.
13. Segawa J., Kitano M., Kazuno K. et al. // J. Med. Chem. 1992. V. 35, № 25. P. 4727–4738.
14. Европейский патент № 58392 / S. Matsumura, M. Kise, M. Ozaki et al. // Chem. Abstr. 1983. V. 98. 53877.
15. Салоутин В. И., Базиль И. Т., Скрыбина З. Э. // Изв. АН. Сер. хим. 1994. С. 299–302.
16. Салоутин В. И., Бургарт Я. В., Чунахин О. Н. Фторсодержащие трикарбонильные соединения. — Екатеринбург: УрО РАН, 2002. — 242 с.
17. Салоутин В. И., Базиль И. Т., Скрыбина З. Э. и др. // Журн. орган. химии. 1995. Т. 31, № 5. С. 718–725.
18. Chupakhin O. N., Azev Yu. A., Alekseev S. G. et al. // Mendeleev Commun. 1992, № 4. P. 151–153.
19. Azev Yu. A., Shorshnev S. V., Alekseev S. G. et al. // Mendeleev Commun. 1993, № 3. P. 99–100.
20. Barrett D., Sasaki H., Kinoshita T., Sakane K. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1996, № 1. P. 61–62.
21. Barrett D., Sasaki H., Kinoshita T. et al. // Bull. Chem. Soc. Jp. 1996. V. 69, № 5. P. 1371–1375.
22. Barrett D., Sasaki H., Kinoshita T. et al. // Tetrahedron. 1996. V. 52, № 25. P. 8471–8488.
23. Tsoi E., Charushin V. N., Nosova E. V. et al. // Mendeleev Commun. 2001, № 2. P. 53–55.
24. Edmont D., Marot Ch., Chenault J. // J. Heterocycl. Chem. 2002. V. 39, № 6. P. 1161–1167.
25. Edmont D., Chenault J. // J. Heterocycl. Chem. 2002. V. 39, № 3. P. 789–793.
26. Edmont D., Chenault J. // J. Heterocycl. Chem. 2003. V. 40. P. 789–793.
27. Edmont D., Chenault J. // Synlett. 2001. V. 6. P. 833–837.
28. Newhouse B. J., Bordner J., Augeri D. J. et al. // J. Org. Chem. 1992. V. 57, № 25. P. 6991–6995.
29. Патент Японии № 356491 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 95504.
30. Международная заявка № 25532 / J. Segawa, Y. Makita // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 270140.
31. Международная заявка № 04506 / J. Segawa // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 323278.
32. Патент Китая № 1478781 / Y. Gao // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 392393.
33. Патент Японии № 16677 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 108768.
34. Патент Японии № 16676 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 270363.
35. Segawa J., Kazuno K., Matsuoka M. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1995. V. 43, № 7. P. 1238–1240.

36. Патент Великобритании № 2190376 / М. Kise, М. Kitano, М. Ozaki et al. // Chem. Abstr. 1988. V. 108. 94537.
37. Патент Японии № 03261788 / Y. Ito, H. Kato, E. Etchu et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 174132.
38. Международная заявка № 14819 / J. Segawa, M. Matsuoka, Y. Tomii // Chem. Abstr. 1995. V. 123. 143875.
39. Патент Японии № 247059 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 245063.
40. Патент Японии № 70467 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 139203.
41. Патент Японии № 59067 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr., 1993. V. 119. 139204.
42. Патент Японии № 16678 / H. Yoshii, T. Hino // Chem. Abstr. 1986. V. 105. 224957.
43. *Segawa J., Kazuno K., Matsuoka M. et al.* // Chem. Pharm. Bull. 1995. V. 43, № 1. P. 63–70.
44. Европейский патент № 393538 / Y. Ito, H. Kato, E. Koshinaka et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 143397.
45. Международная заявка № 07412 / М. Kise, М. Kitano, М. Ozaki et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 114547.
46. *Azev Yu. A., Charushin V. N., Chupakhin O. N.* // Abstracts of the 10th Interdisciplinary World Congress on Antimicrobial and Anticancer Drugs. — Geneva, 1992. P. 30.
47. *Segawa J., Kitano M., Kazuno K., Matsuoka M.* // J. Heterocycl. Chem. 1992. V. 29, № 5. P. 1117–1123.
48. Патент Японии № 117388 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 111597.
49. *Jinbo Y., Taguchi M., Kondo H. et al.* // J. Med. Chem. 1993. V. 36, № 18. P. 2621–2626.
50. Патент Японии № 04253982 / Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 118. 101930.
51. Патент Германии № 19652219 / P. Uwe, M. Matzke, T. Jaetsch et al. // Chem. Abstr. 1998. V. 129. 81718.
52. Европейский патент № 465716 / K. Ito, H. Kato, E. Kashinaka et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 235615.
53. Патент Японии № 0559067 / K. Ito, H. Kato, S. Yasuda et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 119. 139204.
54. *Matsuoka M., Segawa J., Makita Y.* // J. Heterocycl. Chem. 1997. V. 34. P. 1773–1779.
55. *Keam S. J., Perry C. M.* // Drugs. 2004. V. 64, № 19. P. 2221–2234.
56. *Marks K. R., Malik M., Mustaev A. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. V. 21. P. 4585–4588.
57. Международная заявка № 00217 / J. Segawa, M. Matsuoka, I. Amimoto // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 260863.
58. Патент Японии № 03218383 / М. Kise, М. Kitano, М. Ozaki et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 41483.
59. *Matsuoka M., Segawa J., Aminito I. et al.* // Heterocycles. 1999. V. 51, № 12. P. 2915–2930.
60. Патент Германии № 4427530 / U. Petersen, T. Schenke, T. Saetsch et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 289280.

61. *Ceccetti V., Cruciani G., Filipponi E. et al.* // Bioorg. Med. Chem. 1997. V. 5, № 7. P. 1339–1344.
62. *Amoozgar Z., Daneshdalan M.* // Abstracts of 20th International Congress of Heterocyclic Chemistry. — Palermo (Italy), 2005. — P. 328.
63. *Азев Ю. А., Шоршнев С. В., Габель Д., Дюлькс Т.* // Хим.-фарм. журн. 2003. Т. 37, № 6. С. 48–49.
64. *Мокрушина Г. А., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н.* // Хим.-фарм. журн. 1993. Т. 27, № 5. С. 5–19.
65. Европейский патент № 563734 / S. Schneider, M. Ruppelt, M. Schriewer et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 134497.
66. *Chu D. T. W., Fernandes P. B., Claiborne A. K.* // Drugs Exp. Clin. Res. 1988. V. 14. P. 379–383.
67. *Wentland M. P., Leshner G. Y., Reuman M. et al.* // J. Med. Chem. 1993. V. 36, № 19. P. 2801–2809.
68. Патент Японии № 03209367 / T. Kimura, T. Inoue, Y. Fujiwara et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 20959.
69. Европейский патент № 424802 / D. T. Chu, J. J. Platter, L. L. Klein et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 136090.
70. *Chu D. T. W., Cleiborne A. K.* // J. Heterocycl. Chem. 1990. V. 27, № 5. P. 1191–1195.
71. *Chu D. T. W., Lico I. M., Claiborne A. K.* // Drugs Exp. Clin. Res. 1990. V. 16, № 5. P. 215–224.
72. Патент Японии № 160985 / T. Ueda, H. Myamoto, H. Yamashita // Chem. Abstr. 1990. V. 112. 235871.
73. *Chu D. T. W.* // J. Heterocycl. Chem. 1990. V. 27. P. 839–843.
74. Патент США № 4767762 / D. T. W. Chu // Chem. Abstr. 1987. V. 107. 217616.
75. *Wiles J. A., Song Y., Wang Q. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. V. 16. P. 1277–1281.
76. *Wiles J. A., Hashimoto A., Thanassi J. A. et al.* // J. Med. Chem. 2006. V. 49. P. 39–42.
77. Международная заявка № 19228 / B.M. Deshpande, Mj. Pucei et al. // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 261529.
78. *Wiles J. A., Wang Q., Lucien E. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. V. 16. P. 1271–1276.
79. Патент Японии № 02231490 / Y. Ito, H. Kato, E. Etsuchu et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 101985.
80. Патент Японии № 0358992 / H. Narita, Y. Todo, H. Takagi et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 92257.
81. Европейский патент № 394120 / C. J. Pares, P. A. Colombo, C. J. Frigola // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 185485.
82. *Wang Q., Lucien E., Hashimoto A. et al.* // J. Med. Chem. 2007. V. 50, № 2. P. 199–210.
83. *Hashimoto A., Pais G. C. G., Wang Q. et al.* // Org. Process Res. Dev. 2007. V. 11. P. 389–398.
84. *Kim H. Y., Wiles J. A., Wang Q. et al.* // J. Med. Chem. 2011. V. 54. P. 3268–3282.
85. Патент Японии № 03223289 / K. Chiba, K. Yamamoto, K. Miyamoto et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 59403.

86. Патент Японии № 77488 / K. Chiba, M. Kataoka, K. Yamamoto et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 151016.
87. Патент Японии № 91090 / Y. Nishimura, J. Nakano, J. Matsumoto, S. Nakamura // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 111622.
88. *Ceccetti V., Fravolini A., Sabatini S. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 1998. V. 33, № 11. P. 899–903.
89. Патент Японии № 55376 / K. Kawamura, S. Michara, S. Nukii, I. Uchida // Chem. Abstr. 2003. V. 138. 205051.
90. *Kuo G. H., Eissenstat M. A., Wentland M. P. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995. V. 5. P. 399–404.
91. *Wentland M. P., Aldous S. C., Gruett M. D. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995. V. 5. P. 405–409.
92. *Culbertson T. P.* // J. Heterocycl. Chem. 1991. V. 28. P. 1701–1703.
93. Патент Японии № 308281 / K. Miyamoto, H. Egawa, M. Fujita et al. // Chem. Abstr. 1990. V. 112. 23922.
94. *Fujita M., Egawa H., Kataoka M. et al.* // Chem. Pharm. Bull. 1995. V. 43, № 12. P. 2123–2132.
95. *Nuvole A., Sanna P., Paglietti G. et al.* // Farmaco. 1989. V. 44, № 6. P. 619–632.
96. Патент Японии № 55028920 / K. Kigasawa, M. Hiiragi, K. Wakisaka et al. // Chem. Abstr. 1980. V. 93. 46681.
97. *Milata V., Pavsky D., Goljer I., Zalibera L.* // Coll. Czech. Chem. Commun. 1994. V. 59. P. 1145–1149.
98. *Milata V., Pavsky D., Lesko J.* // Coll. Czech. Chem. Commun. 1988. V. 53. P. 1068–1072.
99. *Renault J., Chaoui M., Giorgi-Renault S., Cavier R.* // Annal. Pharm. Franc. 1982. V. 40. P. 81–84.
100. Патент Японии № 49014498 / Y. Nagano, M. Murakami // Chem. Abstr. 1974. V. 80. 108541.
101. *Goff C., Boujssow P., Chenault J.* // J. Heterocycl. Chem., 1994. V. 31, № 1. P. 153–160.
102. Патент Японии № 89490 / M. Fujita, A. Miyamoto, J. Nakano et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 111585.
103. *Fujita M., Egawa H., Miyamoto T. et al.* // Chem. Pharm. Bull. 1996. V. 44, № 5. P. 987–990.
104. *Ilavsky D., Heleyova K., Nadaska J., Bobosik V.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1996. V. 61, № 2. P. 268–275.
105. *Nishimura J., Minamida A., Matsumoto J.* // J. Heterocycl. Chem. 1988. V. 25, № 2. P. 479–485.
106. *Yoshida T., Yamamoto Y., Yagi N. et al.* // Yakugaku Zasshi. 1990. V. 110, № 4. P. 258–267.
107. *Глушков Р. Г., Дронова Л. Н., Елина А. С. и др.* // Хим. фарм. журн. 1990. Т. 24. С. 33–35.
108. *Cooper C. S., Tufano M. D., Donner P. K., Chu D. T. W.* // Bioorg. Med. Chem. 1996. V. 4, № 8. P. 1307–1315.
109. Патент Японии № 2258784 / K. Ando, N. Tanaka, J. Oya et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 143391.
110. Патент Японии № 221383 / M. Ito, A. Takeuchi, K. Iwata, M. Kobayashi // Chem. Abstr. 1990. V. 112. 98820.

111. Патент Японии № 208286 / T. Nagamatsu, N. Asahara, K. Masuda et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 118. 147546.
112. *Fujita M., Egawa H., Chiba K., Matsumoto J.* // J. Heterocycl. Chem. 1997. V. 34. P. 1731–1735.
113. *Yusuf M. H., Monther A., Khanfar A. M. Q.* // Heterocycles. 2006. V. 68, № 6. P. 1163–1172.
114. *Al-Qawasmeh R. A., Zahra J. A., Zani F. et al.* // Arkivoc. 2009. V. XII. P. 322–336.
115. *Zahra J. A., Al-Jaber H. I., El-Abadelah M. M. Abadleh M. M.* // Heterocycles. 2011. V. 83, № 9. P. 2165–2175.
116. *Al-Dweik M. R., Zahra J. A., Khanfar M. A. et al.* // Monatsh. Chem. 2009. V. 140. P. 221–228.
117. *Reddy G. V., Shekhar A. C., Kumar A. R. et al.* // J. Heterocyclic. Chem. 2012. V. 49. P. 687–690.
118. *Al-Trawneh S. A., Zahra J. A., Kamal M. R. et al.* // Bioorg. Med. Chem. 2010. V. 18. P. 5873–5884.
119. *Lee J. K., Chang S. J.* // Korean J. Med. Chem. 1994. V. 4, № 2. P. 92–100.
120. *Lee J. K., Lee S. H., Chang S. J.* // Bull. Korean Chem. Soc. 1992. V. 13, № 5. P. 571–573.
121. *Lee J. K., Choi K. Y., Chang S. J., Park T. H.* // J. Korean Chem. Soc. 1997. V. 41, № 4. P. 214–218.
122. Патент США № 4719302 / J. S. Skotnicki, D. P. Strike, B. A. Steinbaugh // Chem. Abstr. 1988. V. 108. 150456.
123. *Сидоренко С. В.* // Антибиот. химиотер. 2006. Т. 51, № 1. С. 28–37.
124. *Падейская Е. Н.* // Качеств. клин. практика. 2002, № 2. С. 80–95.
125. *Atarashi S., Yokohama S., Yamazaki K. et al.* // Chem. Pharm. Bull. 1987. V. 35, № 5. P. 1896–1899.
126. *Egawa H., Miyamoto T., Matsumoto J.* // Chem. Pharm. Bull. 1986. V. 34, № 10. P. 4098–4103.
127. *Kieli J. S., Schroeder M. C., Sesnie J. C.* // J. Med. Chem. 1988. V. 1, № 10. P. 2004–2009.
128. *Wentland M. P., Perni R. B., Dorff P. H., Rake J. B.* // J. Med. Chem. 1988. V. 31, № 9. P. 1694–1699.
129. Патент Кореи № 0078569 / B. S. Lee, S. H. Shin // Chem. Abstr. 2004. V. 142. 896350.
130. *Hayakawa I., Hiramitsu T., Tanaka Y.* // Chem. Pharm. Bull. 1984. V. 32, № 12. P. 4907–4910.
131. *Tanaka Y., Suzuki N., Hayakawa I.* // Chem. Pharm. Bull. 1984. V. 32, № 12. P. 4923–4928.
132. Патент Китая № 1493562 / W. Zhou, Z. Zhang, X. Shi // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 43778.
133. Патент Германии № 3525108 / K. Grote, U. Petersen, H. J. Zeiler et al. // Chem. Abstr. 1986. V. 104. 176189.
134. Европейский патент № 159174 / M. P. Hutt, T. F. Mich, T. P. Culbertson // Chem. Abstr. 1986. V. 104. 148850.
135. Патент Японии № 62215591 / H. Egawa, A. Miyamoto, J. Matsumoto // Chem. Abstr. 1988. V. 108. 167489.
136. Международная заявка № 12799 / S. N. Bisaha, R. B. Gammill, T. M. Yudge // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 164258.

137. *Cecchetti V., Fravolini A., Pagella P. G. et al.* // J. Med. Chem. 1993. V. 36, № 22. P. 3449–3453.
138. Патент Японии № 99494 / H. Tanba, E. Imai, S. Mao // Chem. Abstr. 2004. V. 140. 287413.
139. Патент Китая № 1357547 / B. Wang, J. Wang // Chem. Abstr. 2003. V. 139. 197503.
140. Патент Китая № 1357548 / J. Wang, B. Wang // Chem. Abstr. 2003. V. 139. 197504.
141. Патент Германии № 3639465 / W. Duerckheimer, K. Leube // Chem. Abstr. 1988. V. 109. 110274.
142. Патент Германии № 3543513 / M. Schriever, K. Grohe, H. J. Zeiler, K. G. Metzger // Chem. Abstr. 1987. V. 107. 154342.
143. Патент США № 4777253 / L. A. Mitscher, D. T. Chu // Chem. Abstr. 1989. V. 110. 75530.
144. Патент Японии № 210914 / S. Shirato // Chem. Abstr. 2007. V. 147. 301182.
145. Международная заявка № 123746 / W. Ye, W. Zhang, Z. Yang // Chem. Abstr. 2005. V. 144. 51612.
146. *Li J., Wang G., Zhang X., Zhou S.* // Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi. 2000. V. 10, № 4. P. 276–278.
147. *Gu H., Jiang Y., Ge H.* // Gaoxiao Huaxue Gongcheng Xuebao. 2005. V. 19, № 5. P. 708–711.
148. *Qi J. J., Tian Z. M., Li Z. R., Guo H. Y.* // Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi. 1998. V. 29, № 6. P. 243–245.
149. *Yamaguchi H., Uchino K., Yokoyama H et al.* // Jpn. J. Antibiot. 2003. V. 56, № 6. P. 719–736.
150. *Hayakawa I., Atarashi S., Yokohama S.* // Antimicrob. Agents Chemoter. 1986. V. 29, № 1. P. 163–168.
151. *Mucci A., Malmusi L., Vandelli M. A. et al.* // Med. Chem. Res. 1996. V. 6, № 5. P. 353–363.
152. *Radl S., Bouzard D.* // Heterocycles. 1992. V. 34. P. 2143–2146.
153. *Sakano K., Yokohama S., Hayakawa I. et al.* // Agric. Biol. Chem. 1987. V. 51. P. 1265–1270.
154. *Atarashi S., Tsurumi H., Fujiwara T., Hayakawa I.* // J. Heterocycl. Chem. 1991. V. 28. P. 329–331.
155. *Seiyaku D.* // Drugs Future. 1992. V. 17. P. 559–563.
156. *Mitscher L. A., Sharma P. N., Chu D. T. W. et al.* // J. Med. Chem. 1987. V. 30. P. 2283–2287.
157. *Bouzard D., Di Cesare P., Essiz M., et al.* // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. P. 1931–1933.
158. Европейский патент № 0368410 / W. J. Van Zoest, A. F. Marx et al. // Chem. Abstr. 1990. V. 113. 172032.
159. Европейский патент № 322815 / T. Fyjiwara, T. Ebata // Chem. Abstr. 1990. V. 112. 35434.
160. Европейский патент № 206283 / I. Hayakawa, S. Atarashi, S. Yokohama et al. // Chem. Abstr. 1987. V. 106. 119895.
161. Патент Кореи № 0109105 / S. J. Kim, S. G. Kang, H. J. Seo et al. // Chem. Abstr. 2007. V. 146. 495905.
162. *Lee S. Y., Min B. H., Hwang S. H. et al.* // Biotechnol. Lett. 2001. V. 23, № 13. P. 1033–1037.

163. *Lee S. Y., Min B. H., Song S. W. et al.* // Biotechnol. Bioprocess Engineering. 2001. V. 6, № 3. P. 179–182.
164. *Tang K., Zhou C., Jiang X.* // Yaohue Xuebao. 2002. V. 37, № 12. P. 967–970.
165. *Kang S. B., Park S., Kim Y. H., Kim Y.* // Heterocycles. 1997. V. 45, № 1. P. 137–145.
166. Патент Кореи № 0026961 / B. S. Lee, S. H. Shin // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 114095.
167. Патент Кореи № 0018722 / B. S. Lee, S. H. Shin // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 74607.
168. Патент Кореи № 0018721 / B. S. Lee, S. H. Shin // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 74606.
169. Международная заявка № 077643 / S. Puig Torres, J. Bessa Bellmunt // B. S. Lee, S. H. Shin // Chem. Abstr. 2008. V. 149. 128876.
170. *Kawakami K., Atarashi S., Kimura Y. et al.* // Chem. Pharm. Bull. 1998. V. 46, № 11. P. 1710–1714.
171. Международная заявка № 50428 / Y. Park, H. Lee, M. Kim, K. Kim // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 193174.
172. *Moon Y. H., Kang S. B., Chung B. Y., Kim Y.* // Korean J. Med. Chem. 1999. V. 9, № 1. P. 12–21.
173. Патент США № 5952494 / Y. Kim, S. B. Kang, S. S. Park // Chem. Abstr. 1999. V. 131. 1849549.
174. Европейский патент № 522277 / V. Cecchetti, A. Fravolini, P. G. Pagella, F. Schiafella // Chem. Abstr. 1993. V. 118. 254959.
175. *Cecchetti V., Fravolini A., Schiafella F.* // Synthetic Commun., 1991. V. 21, № 22. P. 2301–2308.
176. Патент США № 5703233 / P. Bellani // Chem. Abstr. 1998. V. 128. 88929.
177. Патент Гонконга № 1078236 / F. Wang, D. Jiang, Q. Guo // B. S. Lee, S. H. Shin // Chem. Abstr., 1994. V. 121. 108813.
178. *Wang X., Tan L., Wang B.* // Zhongguo Kangshengsu Zazhi, 2003. V. 28, № 6. P. 341–343.
179. Патент Японии № 59122493 / S. Daiichi // B. S. Lee, S. H. Shin // Chem. Abstr. 1985. V. 102. 6509.
180. *Fraulini A.* // Farmaco. 1988. V. 43, № 12. P. 1063–1074.
181. Европейский патент № 230053 / P. E. Sum, J. P. Joseph, C. B. Ziegler et al. // Chem. Abstr., 1988. V. 108. 112498.
182. Международная заявка № 07873 / J. C. Carretero Gonzalves, M. Vicioso Sanchez, J. L. Garcia Ruano // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 9414.
183. Патент Японии № 621953 / S. Daiichi // Chem. Abstr. 1983. V. 99. 88212.
184. *Yang Y. S., Ji R. Y., Chen K. X.* // Chin. J. Chem., 1999. V. 17, № 5. P. 539–544.
185. *Adrio J., Carretero J. C., Ruano J. L. G. et al.* // Heterocycles. 1999. V. 51, № 7. P. 1563–1572.
186. Европейский патент № 1211254 / K. Sato, Y. Takayanagi et al. // Chem. Abstr. 2001. V. 134. 222719.
187. Патент Японии № 212476 / J. Acher, J. C. Monier, J. P. Schmitt et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 115100.
188. Патент Испании № 2077497 J. Alvares-Builla Gomez, C. Burgos Garcia, J. Calatayud Ariero et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 125. 221872.

189. Zhou W., Liu J., Yu A., Chen X. // J. Clin. Pharm. Sci. 1999. V. 8, № 1. P. 21–25.
190. Патент Японии № 10-357910 / V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, V. P. Krasnov et al. // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 43530.
191. Charushin V. N., Krasnov V. P., Levit G. L. et al. // Tetrahedron: Asymmetry. 1999. V. 10. P. 2691–2695.
192. Krasnov V. P., Levit G. L., Bukrina I. M. et al. // Tetrahedron: Asymmetry. 2003. V. 14. P. 1985–1989.
193. Krasnov V. P., Levit G. L., Kodess M. I. et al. // Tetrahedron: Asymmetry. 2004. V. 15. P. 859–864.
194. Krasnov V. P., Levit G. L., Andreeva I. N. et al. // Mendeleev Commun. 2002. V. 12, № 1. P. 27–29.
195. Potemkin V. A., Krasnov V. P., Levit G. L. et al. // Mendeleev Commun. 2004. V. 14. P. 69–71.
196. Rueping M., Stoeckel M., Sugiono E., Theissmann T. // Tetrahedron. 2010. V. 66. P. 6565–6568.
197. Европейский патент № 0205029 / K. Grohe, U. Petersen, H. J. Zeiler et al. // Chem. Abstr., 1987. V. 106. 176189.
198. Okada T., Tsuji T., Tsushimb T. et al. // J. Heterocycl. Chem. 1991. V. 28, № 4. P. 1067–1073.
199. Augeri D. J., Fray A. H., Kleinman E. F. // J. Heterocycl. Chem. 1990. V. 27, № 5. P. 1509–1511.
200. Fukuoka Y., Ikeda Y., Yamashiro Y. M. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1993. V. 37. P. 384–389.
201. Zhang Z., Zhou W., Yu A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. V. 14. P. 393–395.
202. Lu H., Xu Y., Zhou B. et al. // Zhongguo Xinyao Zazhi. 2004. V. 13, № 11. P. 1015–1017.
203. Liu Z., Wei Y., Guo H., Li Z. // Zhongguo Xinyao Zazhi. 2003. V. 12, № 6. P. 458–460.
204. Badl S., Kovarova L. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1991. V. 56, № 11A. P. 2406–2412.
205. Международная заявка № 13370 / M. Takemura, H. Takahashi, K. Kawakami // Chem. Abstr. 1998. V. 128. 244057.
206. Европейский патент № 424851 / W. J. Kim, M. H. Park, J. H. Oh et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 92280.
207. Европейский патент № 228661 / D. T. W. Chu // Chem. Abstr. 1988. V. 108. 21912.
208. Европейский патент № 488227 / I. Hayakawa, S. Atarashi, Y. Shohgo et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 118. 80945.
209. Европейский патент № 357047 / I. Hayakawa, S. Atarashi, M. Imamura et al. // Chem. Abstr. 1990. V. 113. 132157.
210. Международная заявка № 73238 / M. Takamura, H. Ohki // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 194013.
211. Lee J. Y., Yoo J. C., Ko O. H. // Yakhak Hoechi. 2001. V. 45, № 4. P. 334–338.
212. Han C., Lee J. P., Lobkovsky E., Porco J. A. // J. Amer. Chem. Soc. 2005. V. 127. P. 10039–10044.

213. Ertan M., Palaska E., Ertan R., Yulug N. // *Arzneim. Forsch.* 1992. V. 42, № 1. P. 70–72.
214. Европейский патент № 106489 / T. P. Culbertson, T. F. Mich, J. M. Domagala et al. // *Chem. Abstr.* 1984. V. 101. 72740.
215. Culbertson T. P., Domagala J. M., Peterson P. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* 1987. V. 24. P. 1509–1520.
216. Jefferson E. A., Swayze E. E., Osgood S. A. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. V. 13. P. 1635–1638.
217. Европейский патент № 563732 / S. Schneider, S. Bartel, M. Ruppelt et al. // *Chem. Abstr.* 1994. V. 120. 164227.
218. Okada T., Tsuji T., Tsushimb T. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* 1991. V. 28, № 4. P. 1061–1064.
219. Radl S., Moural Y., Bendova R. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1992. V. 57, № 1. P. 216–218.
220. Международная заявка № 78439 / Y. Asahina, M. Takei // *Chem. Abstr.* 2003. V. 139. 276909.
221. Патент Германии № 4424369 / W. Hallenbach, T. Himmler, T. Jaetsch et al. // *Chem. Abstr.* 1996. V. 124. 261012.
222. Патент Японии № 57149286 / S. Daiichi // *Chem. Abstr.* 1983. V. 98. 72117.
223. Cociorva O. M., Li B., Nomanahoy T. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. V. 21. P. 5948–5951.
224. Dax S. L., Wei C. C. // *J. Org. Chem.* 1992. V. 57, № 2. P. 744–746.
225. Патент Италии № 1313683 / R. Bortolaso, M. Stivanello // *Chem. Abstr.* 2005. V. 143. 387059.
226. Pretali L., Fasani E., Dondi D. et al. // *Tetrahedron Lett.* 2010. V. 51. P. 4696–4698.
227. Европейский патент № 0682030 / T. Jaetsch, B. Mielke et al. // *Chem. Abstr.* 1996. V. 124. 176157.
228. Европейский патент № 0683169 / T. Jaetsch, U. Petersen et al. // *Chem. Abstr.* 1996. V. 124. 146209.
229. Патент Германии № 4329600 / T. Jaetsch, B. Mielke, U. Petersen et al. // *Chem. Abstr.* 1995. V. 123. 9466.
230. Международная заявка № 26261 / R. J. Dorgan // *Chem. Abstr.* 1997. V. 127. 161842.
231. Цой Е. В., Чарушин В. Н., Кидьямкина А. В. // *Материалы Всерос. конф. «Азотистые гетероциклы: синтез, свойства, применение».* — Астрахань, 2000. — С. 55–56.
232. Charushin V. N., Lipunova G. N., Nosova E. V. et al. // *Mendeleev Commun.* 1998, № 4. P. 131–133.
233. Липунова Г. Н., Сидорова Л. П., Носова Э. В. и др. *Журн. орган. химии.* 1999. Т. 35, № 11. С. 1729–1735.
234. Липунова Г. Н., Носова Э. В., Чарушин В. Н., Часовских О. М. // *Химия гетероцикл. соедин.* 2001, № 10. С. 1396–1406.
235. Носова Э. В., Сидорова Л. П., Липунова Г. Н. и др. // *Химия гетероцикл. соедин.* 2002, № 8. С. 1060–1065.
236. Липунова Г. Н., Носова, Э. В., Мочульская Н. Н. и др. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2002, № 4. С. 613–617.

237. Носова Э. В., Липунова Г. Н., Сидорова Л. П., Чарушин В. Н. // Журн. орган. химии. 2001. Т. 37, № 8. С. 1228–1234.
238. Носова Э. В., Липунова Г. Н., Сидорова Л. П., Чарушин В. Н. // Хим.-фарм. журн. 2001. Т. 35, № 11. С. 15–17.
239. Липунова Г. Н., Носова Э. В., Кравченко М. А. и др. // Хим.-фарм. журн. 2004. Т. 38, № 11. С. 15–18.
240. Носова Э. В. Циклизации 3-*R*-гидразино(амино)производных 2-полифторбензоилакрилатов. — Дисс. канд. хим. наук. — Екатеринбург: УГТУ-УПИ, 2000. — 207 с.
241. Hu G. Q., Zhang Z. Q., Huang W. L. et al. // Chinese Chem. Lett. 2004. V. 15, № 1. P. 23–25.
242. Barret D., Sasaki H., Tsutsumi H. et al. // J. Org. Chem. 1995. V. 60, № 12. P. 3928–3934.
243. Европейский патент № 470578 / М. Yokomoto, А. Yazaki, N. Hayashi et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 117. 7943.
244. Barrett D., Sasaki H., Kinoshita T. et al. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1996. V. 69, № 5. P. 1371–1376.
245. Патент Японии № 05279364 / Y. Inoe, J. Yoshida, M. Yokomoto et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 121. 179602.
246. Патент Японии № 208287 / S. Nishigaki, M. Sakae, M. Katsurada et al. // Chem. Abstr. 1993. V. 118. 124551.
247. Патент США № 6750224 / M. V. Patel, J. Agarwal, S. Kanelepu et al. // Chem. Abstr. 2004. V. 141.
248. Патент США № 4585868 / W. Decinhamer, B. Schilling // Chem. Abstr. 1985 V. 103. 160533.
249. Korthals K. A., Delia T. J. // Org. Preparat. Procedures Intern. 2004. V. 36, № 6. P. 597–600.
250. Патент Великобритании № 2068943 // Chem. Abstr. 1982 V. 96. 9426.
251. Европейский патент № 808835 / J. Balint, G. Fetter, E. Fogassy et al. // Chem. Abstr. 1998 V. 128. 34692.
252. Balint J., Egri G., Fogassy E. et al. // Tetrahedron: Asymmetry. 1999. V. 10, № 6. P. 1079–1087.
253. Патент США № 4556713 / R. M. Stern // Chem. Abstr. 1985 V. 103. 87785.
254. Hashimoto K., Fujita N., Tanaka T., Kido M. // Acta Crystallogr. Sect. C. 1995. V. 51. P. 519–521.
255. Miao H., Ceccetti V., Tabarrini O., Fravolini A. // J. Heterocycl. Chem. 2000. V. 37, № 3. P. 297–302.
256. Parikh V. D., Fray A. H., Kleinman E. F. // J. Heterocycl. Chem. 1988. V. 25, № 5. P. 1567–1571.
257. Ishikawa H., Uno T., Mijamoto H. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1990. V. 38, № 9. P. 2459–2462.
258. Патент Японии № 04/139126 / H. Ishikawa, H. Tsubochi, K. Jitsukawa // Chem. Abstr. 1992 V. 117. 251242.
259. Zhou W., Liu Q., Xu Z. et al. // J. Clin. Pharm. Sci. 1998. V. 7, № 2. P. 62–67.
260. Европейский патент № 259804 / А. Masahiro, К. Miyako, О. Tatsuo et al. // Chem. Abstr. 1988 V. 109. 73478.

261. *Chu D. T. W., Malesaka R. E.* // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 453–457.
262. *Radl S., Zikan V.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1989. V. 54, № 2. P. 506–510.
263. Патент Чехии № 264936 / S. Radl, V. Hla // Chem. Abstr. 1991. V. 115. 92282.
264. *Youngjoo K., Younghwa N.* // Chem. Pharm. Bull. 2006. V. 54, № 2. P. 248–251.
265. Международная заявка № 131134 / M. Schwaebe, J. Y. Nagasawa, M. Haggach // Chem. Abstr. 2008 V. 149. 493698.
266. *Chu D. T. W., Malesaka R. E., Nordeen J. W.* // J. Heterocycl. Chem. 1988. V. 24. P. 927–932.
267. Патент США № 85468 / J. P. Whitten, M. Schwaebe, A. Siddiqui-Jain, T. Moran // Chem. Abstr. 2005. V. 142. 373851.
268. Международная заявка № 91504 / J. P. Whitten, M. Schwaebe, T. Moran et al. // Chem. Abstr. 2004. V. 141. 395565.
269. *Перевалов С. Г., Скрябина З. Э., Салютин В. И.* // Журн. орган. химии. 1997. Т. 33, № 9. С. 1418–1425.
270. *Zeng Q., Kwok Y., Kerwin S. M. et al.* // J. Med. Chem. 1998. V. 41. P. 4273–4278.
271. *Kang D. H., Kim J. S., Jung M. J. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. V. 18. P. 1520–1524.
272. *Kim M. Y., Younghwa N., Vankayalapati H. et al.* // J. Med. Chem. 2003. V. 46. P. 2958–2972.
273. *Lipunova G. N., Mokrushina G. A., Nosova E. V. et al.* // Mendeleev Commun. 1997, № 3. P. 109–111.
274. *Носова Э. В., Липунова Г. Н., Мокрушина Г. А. и др.* // Журн. орган. химии. 1998. Т. 34, № 3. С. 436–441.
275. *Charushin V. N., Nosova E. V., Lipunova G. L., Kodess M. I.* // J. Fluorine Chem. 2001. V. 110. P. 25–28.
276. Патент Японии № 57/203085 / Y. Tanaka, I. Hayakawa et al. // Chem. Abstr. 1983. V. 98. 198294.
277. *Jinao Y., Taguchi M., Inoue Y. et al.* // J. Med. Chem. 1993. V. 36, № 21. P. 3148–3152.
278. Европейский патент № 286089 / M. Taguchi, H. Kondo, Y. Inoue et al. // Chem. Abstr. 1989. V. 110. 135248.
279. Европейский патент № 387877 / H. Kondo, M. Taguchi, Y. Inoue, F. Sakamoto // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 102051.
280. *Taguchi M., Kondo H., Inoue Y. et al.* // J. Med. Chem. 1992. V. 35, № 1. P. 94–98.
281. *Inoue Y., Kondo H., Taguchi M. et al.* // J. Med. Chem. 1994. V. 37, № 5. P. 586–590.
282. *Jinao Y., Kondo H., Taguchi M. et al.* // J. Org. Chem. 1994. V. 59, № 20. P. 6057–6061.
283. Европейский патент № 472826 / H. Kondo, M. Taguchi, Y. Jinao et al. // Chem. Abstr. 1992. V.116. 214537.
284. Патент Японии № 03190883 / H. Kondo, M. Taguchi, Y. Inoue, F. Sakamoto // Chem. Abstr. 1992. V.116. 83700.

285. Jinao Y., Kondo H., Taguchi M. et al. // J. Med. Chem. 1994. V. 37, № 17. P. 2791–2794.
286. Патент Китая № 1425668 / E. Wang, X. Zhang, W. Wu // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 153362.
287. Патент Китая № 1425669 / E. Wang, X. Zhang, B. Wu, W. Wu // Chem. Abstr. 2005. V. 143. 153363.
288. Европейский патент № 684244 / T. Jaetsch, W. Hallenbach, T. Himmler et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 202308.
289. Патент Германии № 4418510 / T. Jaetsch, W. Hallenbach, T. Himmler et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 202305.
290. Патент Японии № 2286686 / N. Hirokazu, T. Yozo, T. Hiroyasu et al. // Chem. Abstr. 1991. V. 114. 185471.

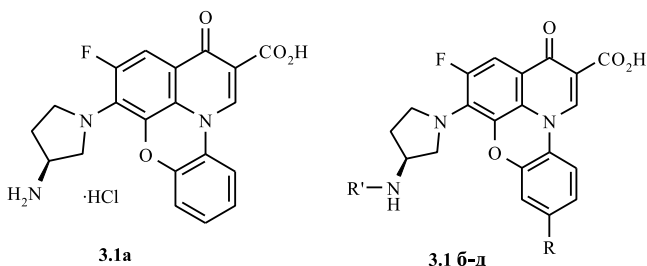
Глава 3

ДРУГИЕ ВИДЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

В последние два десятилетия интенсивно исследуется не только ингибирование бактериальных ферментов соединениями фторхинолонового ряда, но и противоопухолевая [1], противовирусная [2] (в том числе в отношении ВИЧ [3]), антидиабетическая [4] и другие виды [5, 6] активности би- и полициклических фторхинолонов.

3.1. Фторхинолоны, проявляющие противоопухолевую активность

Некоторые представители семейства фторхинолонов ингибируют топоизомеразу II — важный фермент для осуществления репликации — и перспективны для создания противоопухолевых препаратов [7, 8, 9]. Самым многочисленным видом фторхинолонов, проявляющих противоопухолевую активность, являются хинобензоксазины **3.1** [9–17].



3.1: R' = ацетил, R = NO₂ (**б**), Me (**в**), F (**г**); R' = норвалил, R = H (**д**)

Как следует из данных табл. 3.1, хинобензоксазин **3.1a** превосходит по активности в отношении некоторых опухолевых клеток такие противоопухолевые препараты как адриамицин, камптотецин и этопозид [18].

Была исследована взаимосвязь природы заместителей при аминогруппе, в бензольном кольце соединений **3.1–3.3** и способности к подавлению роста опухолевых клеток (табл. 3.2, 3.3) [12, 19–21]. Соединения **3.1**, **3.2a**, **б** ингибируют не только топоизомеразу II, но и топоизомеразу I [18, 22, 23].

Таблица 3.1

Активность хинобензоксазина **3.1a** в отношении ряда опухолевых клеток в сравнении с другими противоопухолевыми агентами

Линии клеток	Значения IC ₅₀ <i>in vitro</i> , мкМ			
	3.1a	Адриамицин	Камптотецин	Этопозид
DU 145 (рак простаты)	0,2	1,57	3,20	29,79
HTC 116 (рак кишечника)	0,87	1,10	1,00	15,11
HeLa (рак шейки матки)	2,33	3,09	1,08	18,24
MDA-MB231 (рак груди)	4,34	1,39	4,16	16,25
HL-60 (лейкемия)	2,40	0,72	0,013	1,44
A -549 (рак легких)	1,3			
HT-29 (рак кишечника)	0,2			
HTC-8 (рак кишечника)	0,3			
MCF-7 (рак груди)	0,7			
A546 (рак груди)	0,7			
P-388 (лейкемия)	0,05			
8226/S (миелома)	0,3			

Таблица 3.2

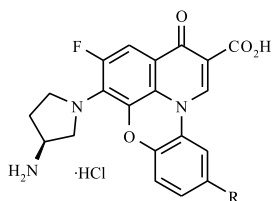
Цитотоксичность *in vitro* хинобензоксазинов **3.1б–д** (IC₅₀, мкМ)

Линия клеток	3.1б	3.1в	3.1г	3.1д	Адриамицин
A549 (рак легких человека)	0,052	1,01	4,1	0,512	0,052
НСТ-8 (рак кишечника человека)				0,075	0,038
HT-29 (рак кишечника человека)	0,078	0,64	0,21		0,091
P388-D1 (лейкемия мышей)	0,011	0,65	0,11	<0,05	0,016

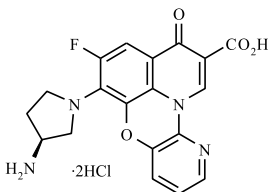
Таблица 3.3

Цитотоксичность *in vitro* хинобензоксазинов **3.2г, д, 3.3** (IC₅₀, мкМ) [24]

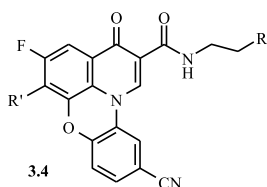
Линия клеток	3.2г	3.2д	3.3
HT-29 (рак кишечника)	0,03	0,05	2,20
Du145 (рак простаты)	0,02	0,04	2,49
MiaPaCa (рак поджелудочной железы)	0,01	0,02	2,31



3.2 а-д



3.3

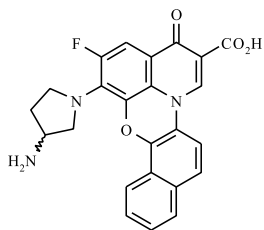


3.4

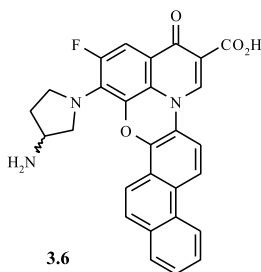
3.2: R = Cl (**а**), NO₂ (**б**), OMe (**г**), OCH₂-CH=CH₂ (**д**). **3.4:** R = пирролидин-1-ил, 1-метилпирролидин-2-ил, морфолин-4-ил; R' = 3-аминопирролидин-1-ил, 3-(пиразин-2-ил)пирролидин-1-ил, 4-изопропилпиперазин-1-ил

Амиды **3.4** эффективно подавляют рост клеток НСТ-116 (рак кишечника), значения IC₅₀ составляют 0,03–0,4 мкМ [13].

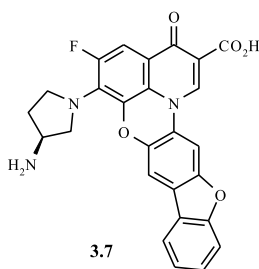
Дальнейшим направлением модификации хинобензоксазинов **3.1** было аннелирование дополнительных колец к бензоксазиновому фрагменту, в ходе этих исследований получены бензо- и дибензопроизводные **3.5**, **3.6**.



3.5



3.6



3.7

Данные по цитотоксичности пентациклических и шестиядерных производных **3.5**, **3.6** представлены в табл. 3.4 и 3.5 [18, 25].

Таблица 3.4

Активность пентациклических производных **3.5**
в отношении ряда опухолевых клеток

Линии клеток	Значения IC ₅₀ <i>in vitro</i> , мкМ	
	(S)-изомер	(R)-изомер
B16 (меланома)	0,2	0,02
MDA-231 (рак груди)	0,08	0,005
H226 (рак легких)	0,03	0,01
HT-29 (рак кишечника)	0,05	0,03
DU 145 (рак простаты)	0,06	0,03

Таблица 3.5

Активность шестиядерных производных **3.6**
в отношении некоторых опухолевых клеток

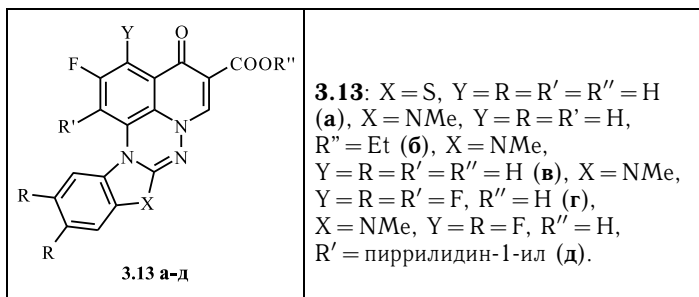
Линии клеток	Значения IC_{50} <i>in vitro</i> , мкМ	
	(S)-изомер	(R)-изомер
MCF-7 (рак груди)	1,0	0,7
8226/S (миелома)	0,5	0,3

Молекулярной мишенью шестиядерных фторхинолонов **3.6** является участок ДНК, способный к образованию квадруплекса [26]. Было показано, что (R)-изомер **3.6** характеризуется сильным связыванием с G-квадруплексом и слабым влиянием на топоизомеразу II, в то время как (S)-изомер **3.6** — сильным связыванием с топоизомеразой II и слабым взаимодействием с G-квадруплексом [15].

О действии соединения **3.7** (препарата QQ58) — бензофуоропроизводного **3.1a** — в качестве интеркалятора свидетельствуют ЯМР-эксперименты (рис. 3.1), а также данные расчетов (рис. 3.2) [27]. Препарат QQ58 ингибирует человеческую теломеразу (IC_{50} 28 мкМ) [28, 29]. Согласно данным исследований [22, 27, 30], QQ58 в организме превращается в кварфлорксин, который связывается с G-квадруплексами ДНК и перемещает нуклеотин от места его закрепления на дочерней нити.

Полиядерные фторхинолоны **3.8–3.12**, содержащие амидный фрагмент, эффективно ингибируют рост HeLa (рак шейки матки), значения IC_{50} составляют 0,1–0,2 мкМ [26, 31, 32].

Противоопухолевую активность проявили и другие полиядерные фторхинолоны — фторсодержащие производные бензазолотриазино[*i,j*]-аннелированных хинолон-6-карбоновых кислот **3.13** [33].



Наибольшее противоопухолевое действие оказывает хинолонопроизводное **3.13г**, что наглядно демонстрируют кривые подавления роста клеток (рис. 3.3). Анализ данных табл. 3.6 показывает, что концентрации, при которых происходит ингибирование роста клеток



Рис. 3.1. Модель комплекса QQ58-ДНК по данным $^{31}\text{P}\{^{19}\text{F}\}$ и $^{13}\text{C}\{^{19}\text{F}\}$ ЯМР экспериментов

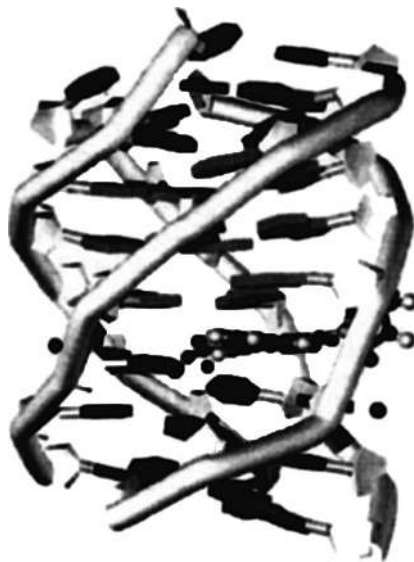
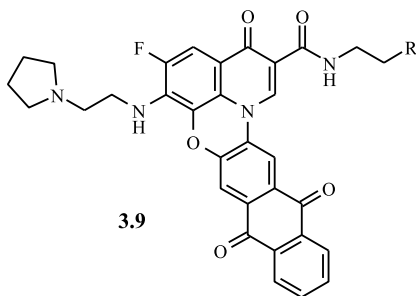
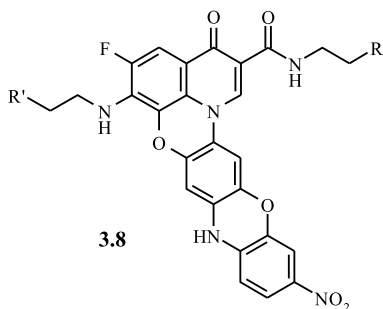
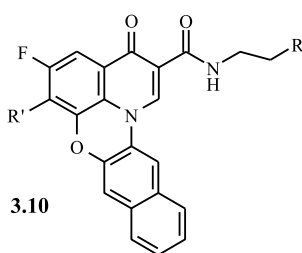


Рис. 3.2. Модель комплекса QQ58-ДНК согласно расчету методом МСТ

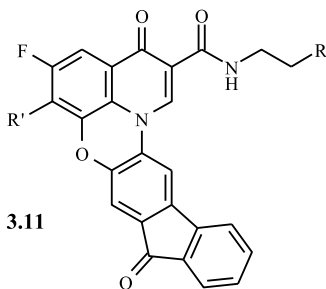


3.8: R, R' = пирролидин-1-ил, 1-метилпирролидин-2-ил, $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$; **3.9:** R = $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, (морфолин-4-ил)- CH_2 , пирролидин-1-ил

на 50 % (GI_{50}) и гибель 50 % клеток (LC_{50}), имеют наименьшие значения в случае соединения **3.13г**. Для подавления роста клеток аннелирование к триазиновому фрагменту остатка 1-метилбензимидазола (соединения **3.13в, г**) предпочтительнее, чем аннелирование бензотиазольного остатка (соединение **3.13а**). Чем больше атомов водорода в бензольных ядрах хинолинового и бензотиазольного фрагментов замещено на атомы фтора, тем выше противоопухолевое действие пентациклических производных (ср. активность веществ **3.13а-в**). Карбоновые

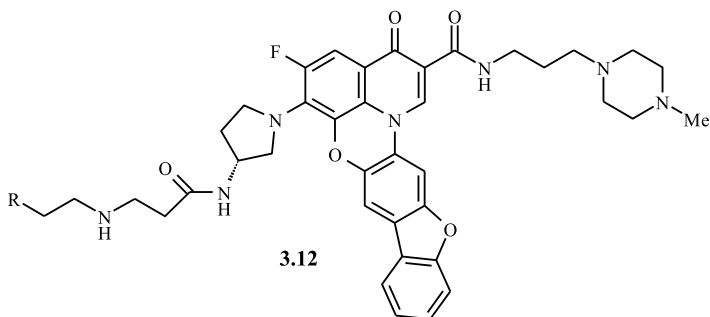


3.10



3.11

3.10: R = $(\text{NH}_2)_2\text{C}:\text{NCH}_2\text{CH}_2$, пирролидин-1-ил, $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$; R' = 3-аминопирролидин-1-ил, октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил. **3.11:** R = пирролидин-1-ил, 1-метилпирролидин-2-ил, $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, морфолин-4-ил; $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, R' = 3-аминопирролидин-1-ил, (пирролидин-1-ил) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, (1-метилпирролидин-2-ил) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил



3.12

3.12: R = 1-метилпирролидин-2-ил, $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$

кислоты **3.13в**, **г** подавляют рост клеток сильнее, чем соответствующие этиловые эфиры **3.13б**.

Тестирование соединения **3.13д** показало, что введение пирролидинового фрагмента в положение 1 пентациклического производного **3.13г** приводит к росту процента гибели только двух линий опухолевых клеток — NCI-H460 и SF-268 (табл. 3.7). Для соединения **3.13д** было проведено исследование на культурах 60 линий раковых клеток девяти групп. Как видно из данных табл. 3.7, существенного увеличения активности по сравнению с **3.13г** не наблюдается [34].

Соединение **3.13г** протестировано в экспериментах *in vivo* (метод полых волокон и ксенографическая модель) [34].

Некоторые трициклические $[i,j]$ -аннелированные фторхинолоны проявляют противоопухолевую активность, в частности производные левофлоксацина **3.14**, содержащие в положении 3 липофильный фрагмент [35]. Наибольшую активность в отношении глиобластомы

Таблица 3.6

Противоопухолевая активность и острая токсичность
пентациклических фторхинолонов **3.13а–д**

$\lg(\text{GI}_{50})$	3.13а	3.13б	3.13в	3.13г	3.13д
Лейкемия	–4,33	–4,06	–6,24	–6,08	–5,91
Рак легких (Non-Small Cell)	–4,23	–4,19	–6,51	–5,66	–5,73
Рак толстого кишечника	–4,00	–4,09	–5,84	–6,14	–5,71
Рак CNS	–4,04	–4,16	–5,79	–5,51	–5,65
Меланома	–4,03	–4,04	–5,52	–5,85	–5,71
Рак яичников	–4,12	–4,18	–5,37	–5,67	–5,67
Рак почек	–4,20	–4,04	–5,98	–5,76	–5,83
Рак предстательной железы	–4,00	–4,00	–5,66	–5,73	–5,71
Рак молочной железы	–4,00	–4,11	–5,20	–5,80	–5,70
Среднее значение $\lg(\text{GI}_{50})$	–4,12	–4,10	–5,71	–5,81	–5,73
Среднее значение $\lg(\text{TG1})$	–4,00	–4,00	–4,55	–5,23	–5,13
Среднее значение $\lg(\text{LC}_{50})$	–4,00	–4,00	–4,14	–4,67	–4,48

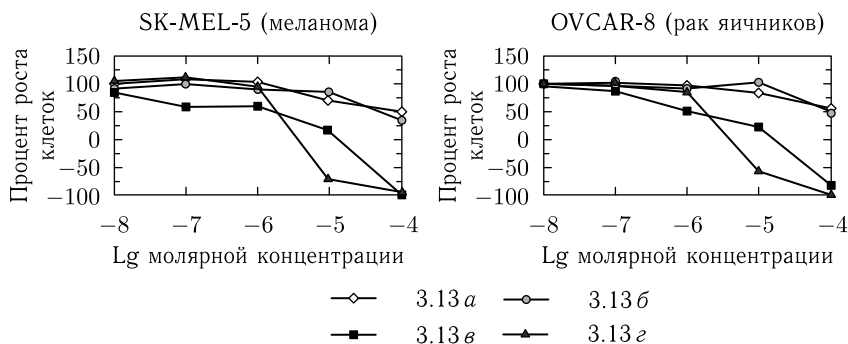


Рис. 3.3. Кривые подавления роста клеток для пентациклических производных **3.13а–г**

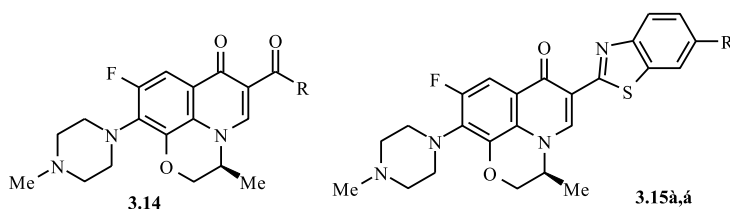
показал эфир **3.14а** (табл. 3.8). Кроме того, исследована противоопухолевая активность производных левофлоксацина **3.15**, содержащих бензтиазольный фрагмент вместо карбоксильной группы (табл. 3.9) [35].

Трициклический фторхинолон **3.16** обладает активностью в отношении опухолевых клеток KB и P388 [36]. Противоопухолевая

Таблица 3.7

Проценты роста трех линий клеток при концентрации 10^{-4} моль/л для соединений **3.13г**, **д**

Соединение	NCI-H460 (рак легких)	MCF7 (рак груди)	SF-268 (рак ЦНС)
3.13д	–86	–62	–92
3.13г	–65	–97	–77



3.14: R = OCH₂OC(O)C₁₁H₂₃ (**а**), OCH₂OC(O)C₁₇H₃₅ (**б**), NHC₈H₁₇ (**в**); **3.15**: R = H (**а**), NO₂ (**б**)

Таблица 3.8

Активность производных левофлоксацина **3.14**
в отношении некоторых опухолевых клеток

Соединение	Значения IC ₅₀ <i>in vitro</i> , мкМ				
	U373-MG (глио- бластома)	A549 (рак легких)	PC-3 (рак простаты)	LoVo (рак кишечника)	MCF-7 (рак груди)
Левофлоксацин	188	70	238	67	622
3.14а	0,2	65	86	0,3	0,3
3.14б	0,9	593	100	4	12
3.14в	2,3	2,2	1,5	0,8	2,1

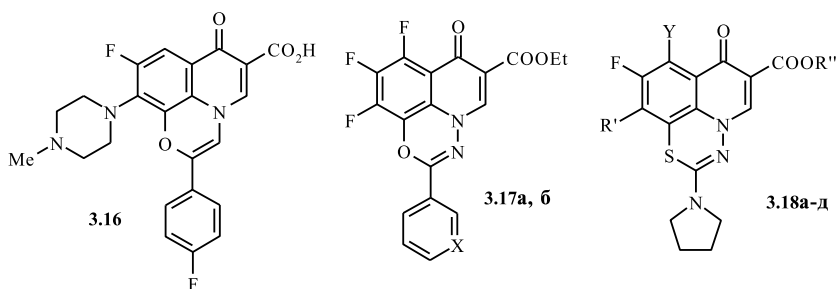
активность фторсодержащих производных 1,3,4-окса(тиа)дiazино[6,5,4-*i,j*]хинолон-6-карбоновых кислот **3.17**, **3.18** изучалась в Национальном институте рака (США) на культурах 60 линий раковых клеток девяти групп, таких как лейкомия, рак легких, рак толстого кишечника, рак CNS, меланома, рак яичников, рак почек, рак предстательной железы, рак молочной железы (табл. 3.10) [33, 34].

В ряду тиадиазинохинолонов большое влияние на противоопухолевую активность оказывает замещение атома фтора на фармакофорный фрагмент N,N-диметил-1,3-диаминопропана (соединения **3.18а**

Таблица 3.9

Активность производных левофлоксацина **3.15** в отношении некоторых опухолевых клеток (значения IC_{50} *in vitro*, мкМ)

Линия клеток	3.15a	3.15б
KB (карцинома кожи)	60,2	0,6
A2780 (карцинома яичников)	26,6	1,2
Bel7402 (карцинома печени)	92,2	2,0
PC-3 (рак простаты)	—	9,9
A549 (рак легких)	—	>10
MCF-7 (рак груди)	—	>10



3.17: X = C-NO₂ (**а**), N (**б**); **3.18:** R'' = Et, Y = R' = F (**а**), Y = R' = Me₂N(CH₂)₃NH (**б**), Y = H, R' = F (**в**); R'' = H, Y = H, R' = F (**г**), Y = R' = F (**д**)

Таблица 3.10

Проценты роста трех линий клеток при концентрации 10⁻⁴ моль/л для соединений **3.17**, **3.18**

Соединение	NCI-H460 (рак легких)	MCF7 (рак груди)	SF-268 (рак ЦНС)
3.17a	-62	-87	-50
3.17б	-73	-33	-11
3.18a	-45	-86	-30
3.18б	-71	-91	-95

и **3.18б**). В случае соединения **3.18б** достигается практически полная гибель (более 90 %) опухолевых клеток MCF7 и SF-268. В ряду

соединений **3.18a, в, г, д** наличие атома фтора в положении 8 усиливает процесс подавления роста клеток (рис. 3.4, соединения **3.18a, 3.18д**). Следует также отметить довольно высокую активность соединения **3.18a** в отношении лейкемии [33, 34].

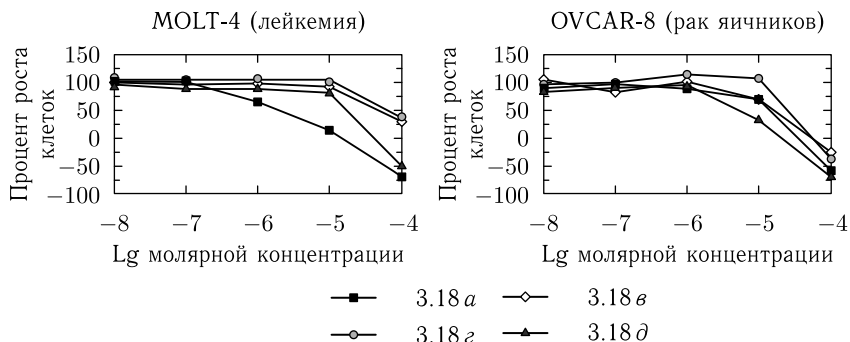
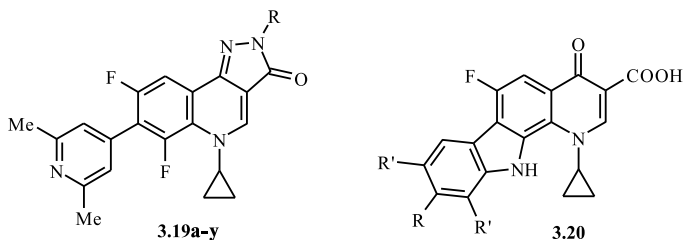


Рис. 3.4. Кривые подавления роста клеток для тиадиазинохинолонов **3.18**

Следует отметить, что противоопухолевым действием обладают не только $[i,j]$ -аннелированные фторхинолоны, но и полициклические фторхинолоны, в которых дополнительный цикл аннелирован по $[c]$ - или $[h]$ -граням. Исследование противоопухолевой активности 5-циклопропил-6,8-дифтор-7-(2,6-диметил-4-пиридирил)-5*H*-пиразоло[4,3-*c*]-хинолин-3(2*H*)-онов **3.19** показало, что наиболее эффективными ингибиторами топоизомеразы II клеток HeLa (рак шейки матки) являются производные **3.19к, р**, содержащие циклогексильную группу в положении 2; наилучшие данные по цитотоксичности в отношении клеток P388 (лейкемия) показало диметиламиноциклогексильное производное **3.19т** (табл. 3.11) [37]. 6-Фтор-4-оксопиридо[2,3-*a*]карбазол-3-карбоновые кислоты **3.20** ингибируют MCF-7 (рак груди) и A549 (рак легких), значение IC_{50} (MCF-7) для соединения **3.20б** составляет 0,8 мкМ, что в два раза превышает активность препарата эллиптицин [38].



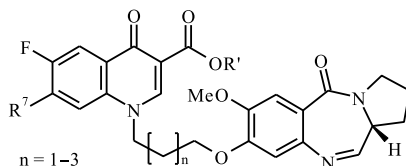
3.20: R = OMe, R' = Me (**a**), R = F, R' = H (**б**)

Таблица 3.11

Ингибирование топоизомеразы II клеток HeLa и цитотоксичность
в отношении P388 пиразолохинолинов **3.19**

Соед.	R	Значение ЕС ₅₀ в отношении топоизомеразы II клеток HeLa, мкМ	Цитотоксичность (IC ₅₀) в отно- шении P388 <i>in vitro</i> , мкМ
3.19a	H	11	7,9
3.19б	Me	5,9	3,1
3.19в	CH ₂ CO ₂ Et	6,1	5,1
3.19г	CH ₂ COOH	10	>200
3.19д	CH ₂ CH ₂ OH	6,4	2,0
3.19е	(CH ₂) ₂ NMe ₂	2,6	0,26
3.19ж	(CH ₂) ₃ NMe ₂	1,7	0,16
3.19з	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	3,3	1,3
3.19и	Ph	2,7	1,8
3.19к	циклогексил	0,9	0,68
3.19л	CH(CH ₂ CH ₂) ₂ CHMe	3,1	1,4
3.19м	CH(CH ₂ CH ₂) ₂ O	1,7	0,29
3.19н	CH(CH ₂ CH ₂) ₂ NMe	3,2	0,094
3.19о	CH(CH ₂ CH ₂) ₂ CHNHCOMe (<i>цис</i>)	7,4	1,3
3.19п	CH(CH ₂ CH ₂) ₂ CHNHCOMe (<i>транс</i>)	9,8	1,2
3.19р	CH(CH ₂ CH ₂) ₂ CHNH ₂ (<i>цис</i>)	0,5	0,44
3.19с	CH(CH ₂ CH ₂) ₂ CHNH ₂ (<i>транс</i>)	4,2	1,5
3.19т	CH(CH ₂ CH ₂) ₂ CHNMe ₂ (<i>цис</i>)	1,7	0,067
3.19у	CH(CH ₂ CH ₂) ₂ CHNMe ₂ (<i>транс</i>)	4,4	0,26
1-Циклопропил-6,8-дифтор-7-(2,6- диметил-4-пиридирил)-4H-4- оксохинолин-3-карбоновая кислота		7,6	29
1-Циклопропил-6,8-дифтор-7-(2,6- диметил-4-пиридирил)- 4H-хинолин-4-он		17	15

Далее рассмотрим бициклические фторхинолоны, подавляющие рост опухолевых клеток. Введение в положение 1 фторхинолонов остатка пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепина — фрагмента природных низкомолекулярных противоопухолевых агентов — позволило получить соединения **3.21**, активность *in vitro* которых представлена в табл. 3.12 [39].

**3.21**

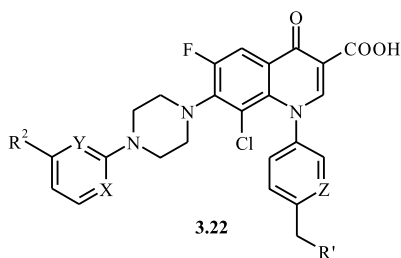
3.21: $n = 1$ (**a**), 2 (**б**), 3 (**в**)

Таблица 3.12

Проценты ингибирования роста некоторых линий клеток при концентрации 10^{-4} моль/л для соединений **3.21б, в**

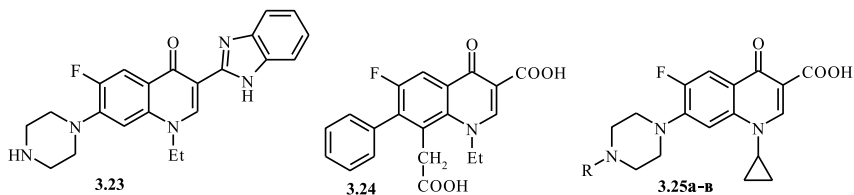
Линии клеток	3.21б	3.21в
HT-29 (рак кишечника)	77	79
A549 (рак легких)	78	79
НОР-62 (рак легких)	21	—
SiHa (рак шейки матки)	49	43

Производные 1-фенилзамещенных фторхинолонов **3.22** подавляют рост клеток Colo205 (карцинома кишечника), значения IC_{50} составляют 2–20 нМ [40].

**3.22**

3.22: X, Y = CH, N, C-CONH₂; Z = CH, N; R' = пирролидин-1-ил, 2,5-диметил-3-пирролин-1-ил, N(OMe)Me; R₂ = H, Et

3-Бензимидазольное производное **3.23**, полученное нагреванием норфлоксацина с *o*-фенилендиаминном в полифосфорной кислоте, а также ряд его аналогов, в том числе $[i,j]$ -оксаино-аннелированных, подавляют рост опухолевых клеток KB, A2780 и Bel7404 [41]. Соединение **3.24**, представляющее собой гибрид 8-флавоноксусной кислоты и хинолона, активно в отношении линий клеток CX-1 (IC_{50} $2,0 \cdot 10^{-5}$ М) и LX-1 (IC_{50} $2,9 \cdot 10^{-5}$ М) [42]. Исследована противоопухолевая активность производных цiproфлоксацина **3.25**, содержащих заместитель в положении 4 пиперазинового фрагмента, наилучшие результаты показало соединение **3.25в** (табл. 3.13) [25].



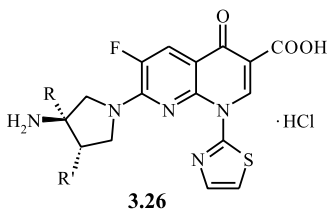
3.25: R = H (**a**), $COCH_2Cl$ (**б**), $CO(CH_2)_8CH_3$ (**в**)

Таблица 3.13

Значения IC_{50} (мкМ) для производных цiproфлоксацина **3.25**

Линии клеток	Цiproфлоксацин (3.25a)	3.25б	3.25в
PC-3 (рак простаты)	143	8	4
U373-MG (глиобластома)	96	4	5
LoVo (рак кишечника)	89	17	7
A549 (рак легких)	280	10	3
MCF-7 (рак груди)	476	23	20

Исследование взаимосвязи структура–активность в ряду 1-(2-тиазолил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновых кислот **3.26** [43–45] показало, что введение заместителей в тиазольное кольцо снижает активность, 6,8-дифторхинолиновые производные менее активны, чем соответствующие 1,8-нафтиридиновые, 3-амино-пирролидиновый заместитель оптимален для проявления активности. Данные по активности **3.26a**, **б** в сравнении с препаратом этопозид представлены в табл. 3.14.



3.26: R = R' = H (**a**); R = H, R' = OMe (**б**); R = Me, R' = H (**в**)

Таблица 3.14

Активность 1-(2-тиазолил)-1,8-нафтиридинов **3.26** в отношении некоторых опухолевых клеток (значения IC₅₀ *in vitro*, мкМ)

Линия клеток	3.26a	3.26б	этопозид
G-361 (меланома)	0,39	0,4	0,28
AZ-521 (рак ротовой полости)	0,35	0,58	0,08
HT-29 (рак кишечника)	1,2	2,1	1,3
A-427 (рак легких)	0,22	0,42	0,095
SK-OV-3 (рак яичников)	0,93	1,1	0,95
SCaBER (рак мочевого пузыря)	0,34	0,78	0,31

Об активности амидов 7-замещенных 1-(2-тиазолил)- и 1-(2-бенз-тиазолил)-1,8-нафтиридин-4-он-3-карбоновых кислот сообщается в работе [46]. Этиловый эфир 1-(4-циано-2,3,5,6-тетрафторфенил)-6,7,8-трифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты ингибирует фосфорилирование активатора транскрипции STAT3 (значение EC₅₀ составляет 170 нМ), что играет важную роль для терапии рака [47].

3.2. Фторхинолоны, проявляющие туберкулостатическую активность

Фторхинолоны ингибируют ДНК-гиразу микобактерий и имеют существенное значение для терапии рифампин-резистентного туберкулеза [48–52]. Значения минимальных ингибирующих концентраций известных хинолонов в отношении *M. tuberculosis* составляют от 0,12 до 128 мкг/мл (табл. 3.15) [53, 54].

Значительное внимание уделяется исследованию подавления роста резистентных штаммов микобактерий фторхинолонами. Так, значения MIC₉₀ левофлоксацина в отношении мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis* составляет 6,25 мкг/мл, в отношении левофлоксацин-чувствительных штаммов *M. tuberculosis* 0,78 мкг/мл,

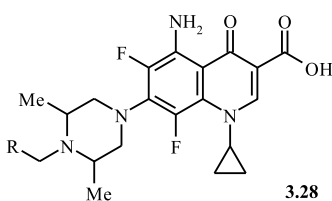
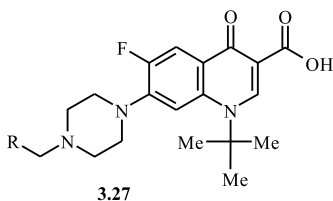
Таблица 3.15

Туберкулостатическая активность известных хинолонов

Хинолон	МИС, мкг/мл	Хинолон	МИС, мкг/мл
Спарфлоксацин	0,25	Тровафлоксацин	16
Ситафлоксацин	0,25	Грепафлоксацин	1
Клинафлоксацин	0,5	Пефлоксацин	8
Гатифлоксацин	0,12	Тозуфлоксацин	16
Ципрофлоксацин	0,5	Темафлоксацин	4
Моксифлоксацин	0,5	Флероксацин	6,25
Левифлоксацин	0,5	Эноксацин	8
Офлоксацин	1	Оксолиновая кислота	32
Гемифлоксацин	4	Флумехин	64
Гареноксацин	2	Пипемидиевая кислота	128
Норфлоксацин	4	Налидиксовая кислота	128

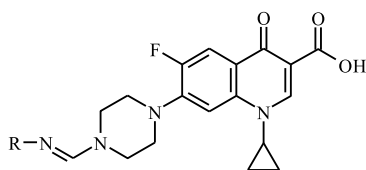
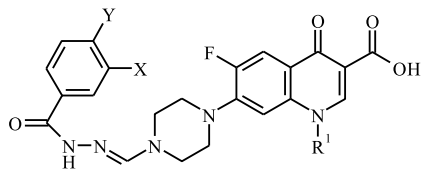
левифлоксацин-резистентных *M. tuberculosis* 12,5 мкг/мл, *M. avium* 25 мкг/мл, *M. intracellulare* 25 мкг/мл [55].

Важным направлением создания фторхинолонов, активных в отношении микобактерий туберкулеза, является введение остатков изониазида и пиперазина в пиперазиновый фрагмент в положении 7. 1-Трет-бутилзамещенные фторхинолоны **3.27** и 1-1-циклопропил-5-аминофторхинолоны **3.28** проявляют высокую активность к *M. tuberculosis in vivo* (в опытах на мышах *Swiss albino*) [56]. Минимальные ингибирующие концентрации в отношении *M. tuberculosis H₃₇Rv* составляют 3,13 мкг/мл для соединения **3.29a** и 0,78 мкг/мл для соединения **3.296** [57]. Данные туберкулостатической активности



3.27, 3.28: R = (пиридин-4-ил)-C(O)NHN = C(Me) (**a**),
(пипразин-2-ил)-C(O)NHCH₂ (**б**)

хинолонов **3.30**, содержащих остатки гидразидов замещенных бензойных кислот — изостеров изониазида — представлены в табл. 3.16 [58].

**3.29****3.30**

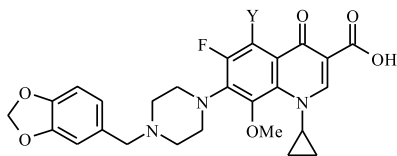
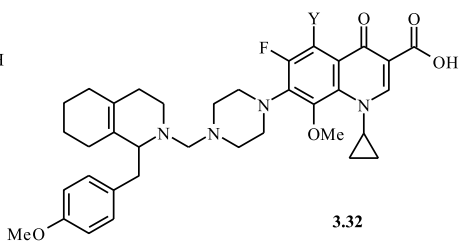
3.29: (пиридин-4-ил)-C(O)NH (**a**), (пиазин-2-ил)-C (O) (**б**)

Таблица 3.16

Туберкулостатическая активность фторхинолонов **3.30**,
содержащих гидразоновый фрагмент

R ¹	X	Y	MIC, мкг/мл	
			<i>M. tuberculosis</i> <i>H₃₇Rv</i> ATCC 27294	Мультирезистентный штамм <i>M. tuberculosis</i> <i>A8 241</i>
циклопропил	H	CF ₃	1	0,5
циклопропил	CF ₃	H	2	0,5
циклопропил	H	F	1	0,5
циклопропил	F	H	1	0,5
Et	H	CF ₃	5	5
Et	F	H	6	5

1-Циклопропил-8-метоксихинолоны **3.31**, **3.32** проявили активность в отношении *M. tuberculosis*, его мультирезистентного штамма, а также *M. smegmatis* (табл. 3.17) [59].

**3.31****3.32**

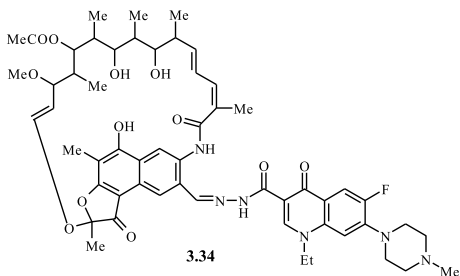
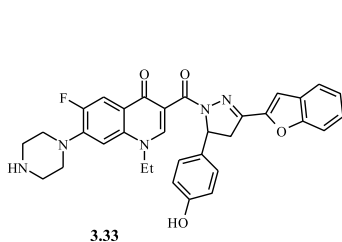
3.31, 3.32: Y = H (**a**), NO₂ (**б**), NH₂ (**в**)

Таблица 3.17

Туберкулостатическая активность
1-циклопропил-8-метоксифторхинолонов **3.31**, **3.32**

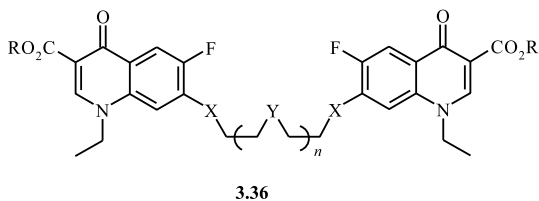
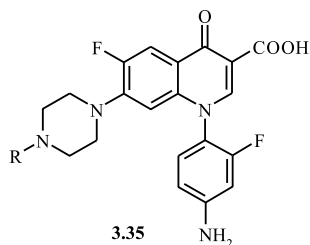
Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация, мкМ		
	<i>M. tuberculosis</i>	Мультирезистентный штамм <i>M. tuberculosis</i>	<i>M. smegmatis</i>
3.31a	1,57	1,57	3,15
3.31б	0,35	0,35	1,44
3.31в	3,06	—	6,13
3.32a	1,46	1,46	2,93
3.32б	0,16	0,33	0,68
3.32в	2,85	2,85	5,72

Производное **3.33** обладает противотуберкулезной активностью в отношении *Meningitis tuberculosis H37Rv* [60]. 1-[(6'-Фтор-1',4'-дигидро-7-(4''-метил-1''-пиперазинил)-1'-этил-4'-оксо-3'-хинолиламидо)-3-иминометил]-рифамидин **SV 3.34** обладает туберкулостатической активностью [61].



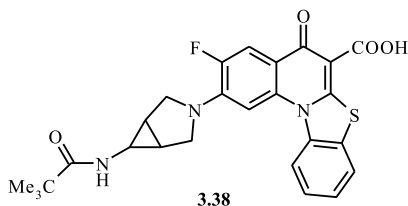
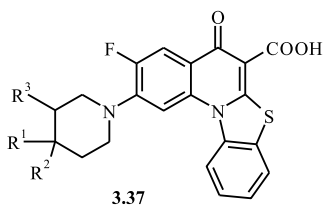
Фторхинолоны, содержащие в положении 7 3-метил-3-(1-амино-этил)циклопентильный и 3-(1-аминопропил)циклопентильный остатки, активны к *M. fortuitum* [62].

N-(4-Амино-2-фтор)фенильные производные **3.35** (R = H, Me) ингибируют рост *M. tuberculosis* [63]. Введение в структуру фторхинолонов остатков аминоэфиров или полиэтиленамино-подановых фрагментов, придающих способность к проникновению через клеточные мембраны, привело к созданию производные **3.36**, обладающих специфической активностью в отношении микобактерий и низкой токсичностью [64]. Туберкулостатическая активность производных **3.36** (R = H; X, Y = O; n = 4) в пять раз выше, чем активность пefлоксацина [64].



3.36: Y, X = O, NH; R = H, Et; n = 0–4

В ряду бензтиазоло[3,2-*a*]-хинолон-6-карбоновых кислот **3.37**, **3.38** были выявлены соединения с высокой туберкулостатической активностью (табл. 3.18) [65].



3.37: R¹ = пиперидин-1-ил, R² = R³ = H (**a**); R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = OH, R³ = H (**б**); R¹ = R² = H, R³ = Et₂NC(O) (**в**); R³ = H, R¹, R² = OCH₂CH₂O (**г**)

Таблица 3.18

Туберкулостатическая активность бензтиазоло[3,2-*a*]-аннелированных фторхинолонов **3.37**, **3.38**

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл		
	<i>M. tuberculosis</i>	Мультирезистентный штамм <i>M. tuberculosis</i> *	<i>M. smegmatis</i> ATCC 14468
3.37a	0,39	0,19	6,53
3.37б	0,36	0,36	2,98
3.37в	0,18	0,08	3,15
3.37г	0,86	0,86	6,89
3.38	0,37	0,18	6,14

* Клинический штамм, резистентный к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и офлоксацину

Офлоксацин и его аналоги перспективны не только в качестве антибактериальных агентов, но и для лечения туберкулеза. Офлоксацин при дозе 300–800 мг и левофлоксацин (левовращающий изомер офлоксацина) при дозе 250–500 мг в день в комбинации с такими агентами как *p*-аминосалициловая кислота, циклосерин, этионамид эффективны для лечения мультирезистентного к лекарственным препаратам туберкулеза. При использовании этих фторхинолонов достигается высокая концентрация в клетках гостя, что повышает их антибактериальную активность [56].

Высокой туберкулостатической активностью обладают производные офлоксацина **3.39–3.41**, содержащие нитрогруппу в положении 8 (табл. 3.19) [66].

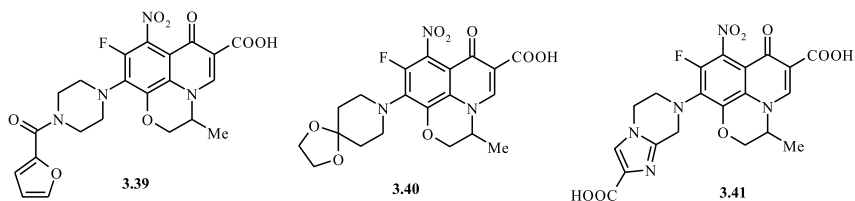
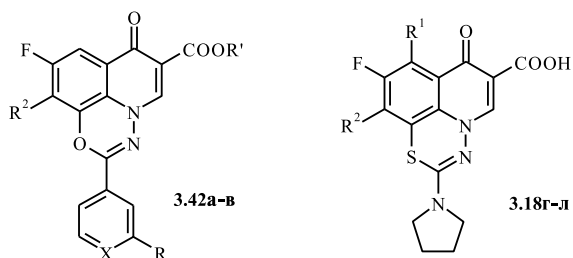


Таблица 3.19

Туберкулостатическая активность 10-замещенных
9-фтор-8-нитро-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-[1,4]-
оксазино[2,3,4-*i,j*]хинолин-6-карбоновых кислот **3.39–3.41**

Соединение	Значения MIC99, мкг/мл		
	<i>M. tuberculosis</i>	Мультирезистентный штамм <i>M. tuberculosis</i>	<i>M. smegmatis</i> ATCC 14468
3.39	0,80	1,60	3,21
3.40	0,21	0,09	3,47
3.41	0,19	0,09	6,61

Анализ данных по туберкулостатической активности оксадиазинохинолинов **3.42** и тиadiaзинохинолинов **3.18** показал, что среди оксадиазинохинолинов соединение **3.42б**, имеющее нитрофенильный остаток в положении 2, проявило несколько большую активность по сравнению с пиридил-4-ил-замещенными производными. В ряду тиadiaзинохинолинов **3.18** наиболее активными в отношении микобактерий туберкулеза оказались соединения **3.18г, ж**. При замене водорода в положении 8 на F активность существенно снижается (**3.18д**), замещение атома фтора в этом положении на морфолин вновь приводит к повышению туберкулостатической активности (**3.18к**) (табл. 3.20) [67, 68].



для лечения и профилактики болезней, вызванных ретровирусами ВИЧ (табл. 3.21) [69].

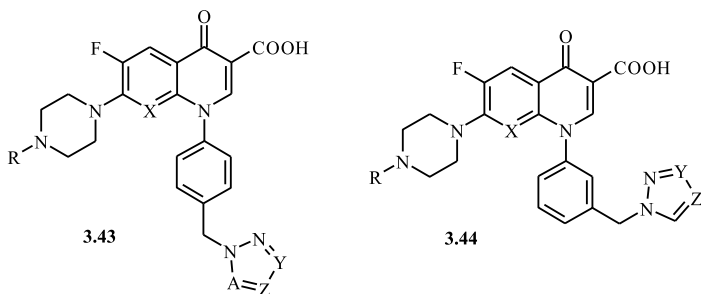


Таблица 3.21

Активность хинолонкарбоновых кислот **3.43**, **3.44**
в отношении вируса иммунодефицита человека

Соединение	Y	Z	A	X	R	IC ₅₀ , мкМ
3.43a	N	CH	CH	CH	3-ClC ₆ H ₄	0,7
3.43б	N	CH	CH	CH	C ₆ H ₅	0,2
3.43в	N	CH	CH	N	3-ClC ₆ H ₄	0,4
3.43г	CH	CH	N	CH	3-ClC ₆ H ₄	0,7
3.43д	CH	N	CH	CH	C ₆ H ₅	0,25
3.43е	CH	N	CH	N	C ₆ H ₅	0,5
3.43ж	CH	N	CH	N	4-FC ₆ H ₄	0,2
3.43з	CH	N	CH	C-F	2-EtOC ₆ H ₄	0,7
3.44a	N	CH	—	CH	3-ClC ₆ H ₄	0,7
3.44б	CH	N	—	N	4-ClC ₆ H ₄	0,6

Фторхинолоны **3.45**, содержащие 4-(2-пиридил)-1-пиперазиновый фрагмент в положении 7, ингибируют обратную транскриптазу вируса иммунодефицита человека типа I. Значения ЕС₅₀ составляют 7,5 мкМ для **3.45a**, 5 мкМ для **3.45б**, 1,3 мкМ для **3.45в**, для ципрофлоксацина 100 мкМ [70]. 8-Дифторметоксифторхинолоны **3.46** [71–73] и 8-трифторметилкарбоновые кислоты **3.47** [74–76] ингибируют репликацию ВИЧ-1, значения ЕС₅₀ для кислот **3.46** представлены в табл. 3.22 [73, 77]. Согласно данным работы [78], трифторметилпроизводные **3.47** превосходят соответствующие дифторметоксипроизводные **3.46** по активности в отношении HIV-1 (табл. 3.23).

Таблица 3.22

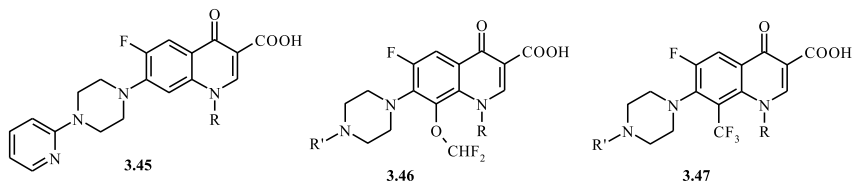
Активность 8-дифторметоксипроизводных хинолонкарбоновых кислот **3.46**
в отношении вируса иммунодефицита человека

Соединение	R	R'	EC ₅₀ , мкг/мл
3.46а	циклопропил	2-ОМес ₆ Н ₄	0,015
3.46б	циклопропил	С ₆ Н ₅	0,03
3.46в	циклопропил	4-FC ₆ Н ₄	0,02
3.46г	циклопропил	4-ОМес ₆ Н ₄	0,01
3.46д	циклопропил	2-пиримидинил	0,07
3.46е	циклопропил	5-хлор-2-пиримидинил	0,07
3.46ж	циклопропил	2-бензоксазолил	0,037
3.46з	Me	2-ОМес ₆ Н ₄	0,021
3.46и	Me	2-пиримидинил	0,07
3.46к	CH ₂ CH ₂ F	2-ОМес ₆ Н ₄	0,07
3.46л	CH ₂ CH ₂ OAc	2-ОМес ₆ Н ₄	0,06
3.46м	Et	2-ОМес ₆ Н ₄	0,01
3.46н	Et	2-пиримидинил	0,08

Таблица 3.23

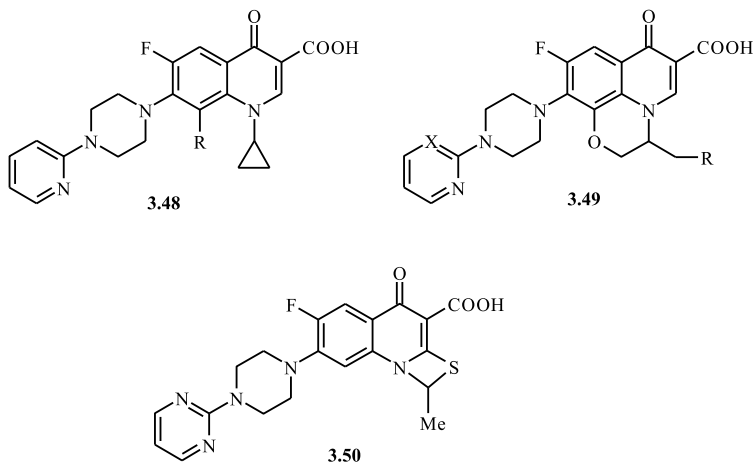
Ингибирование 8-трифторметилхинолонами **3.47**
и 8-дифторметоксихинолонами **3.46** вируса HIV-1

R	R'	8-CF ₃		8-OCHF ₂	
		Соед.	IC ₅₀ , мкМ	Соед.	IC ₅₀ , мкМ
Me	2-ОМес ₆ Н ₄	3.47а	0,054	3.46з	0,35
Et	2-ОМес ₆ Н ₄	3.47б	0,11	3.46м	0,22
циклопропил	2-ОМес ₆ Н ₄	3.47в	0,069	3.46а	0,56
Me	2-пиримидинил	3.47г	0,049	3.46и	0,31
Et	2-пиримидинил	3.47д	0,095	3.46н	0,47
циклопропил	2-пиримидинил	3.47е	0,19	3.46д	3,7
Me	2-пиридил	3.47ж	0,014	3.46о	0,24
Et	2-пиридил	3.47з	0,026	3.46п	0,89
циклопропил	2-пиридил	3.47и	0,065	3.46р	0,49



3.45: R = *t*-Bu (**a**), циклопропил (**б**), Me (**в**)

Введение атома фтора в положение 8 менее эффективно для проявления активности к вирусу HIV-1, чем введение метоксигруппы (значение IC_{50} составляет 50 мкМ для **3.48a** и 1,8 для **3.48б**). [*i,j*]-Аннелирование оксаинового цикла благоприятно для активности, но не приводит к более активным соединениям, чем 8-метокси-, и тем более диформетоксипроизводные (значение IC_{50} составляет 3,7 мкМ для **3.49a** и 1,7 для **3.49б**) [79]. [*i,j*]-Аннелированный фторхинолон **3.49в** (EC_{50} 0,074 мкг/мл) более активен в отношении вируса HIV-1, чем тиазетопроизводное **3.50** (EC_{50} 0,4 мкг/мл) [73].



3.48: R = F(**a**), OMe (**б**); **3.49:** R = H, X = CH (**a**), R = F, X = CH (**б**), N (**в**)

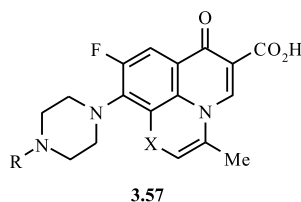
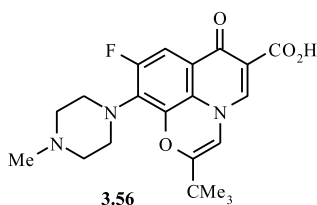
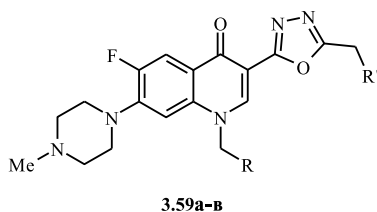
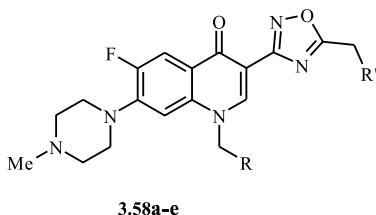
Об активности в отношении ВИЧ аналогов офлоксацина, содержащих замещенную циклопропильную группу вместо метилпиперазинового фрагмента, сообщается в работе [80]. Значения EC_{50} трициклических производных **3.51** в отношении вируса HIV-1 составляют 0,008–2,3 мкг/мл [81].

В ряду фторхинолонкарбоновых кислот **3.52**, **3.53**, содержащих в положении 1 нафтильный либо хинолильный заместитель, выявлены производные, процент ингибирования которыми обратной

Таблица 3.24

Значения EC_{50} (мкг/мл) для соединений **3.54** в отношении вируса HIV-1

Соед.	R	X	R ¹	Y	Z	A	R ²	R ³	EC ₅₀
3.54a	H	CH	H	N	N	CH	H	H	>48
3.54б	Cl	CH	H	N	N	CH	H	H	>63
3.54в	Br	CH	H	N	N	CH	H	H	>62
3.54г	H	CH	H	N	C-OMe	N	H	OMe	>88
3.54д	Cl	CH	H	N	C-OMe	N	H	OMe	>51
3.54е	Br	CH	H	N	C-OMe	N	H	OMe	>34
3.54ж	H	N	NH ₂	CH	CH	C-OMe	OMe	OMe	>66
3.54з	Cl	N	NH ₂	CH	CH	C-OMe	OMe	OMe	11,3
3.54и	Br	N	NH ₂	CH	CH	C-OMe	OMe	OMe	13,9

**3.57:** R = H (**a**), циклопропил (**б**)

На примере фторхинолона **3.58д** расчетными методами было продемонстрировано, что лиганд занимает связывающий участок NNI-2, расположенный в области «большого пальца» (рис. 3.5), образуя несколько водородных связей и занимая два гидрофобных кармана.

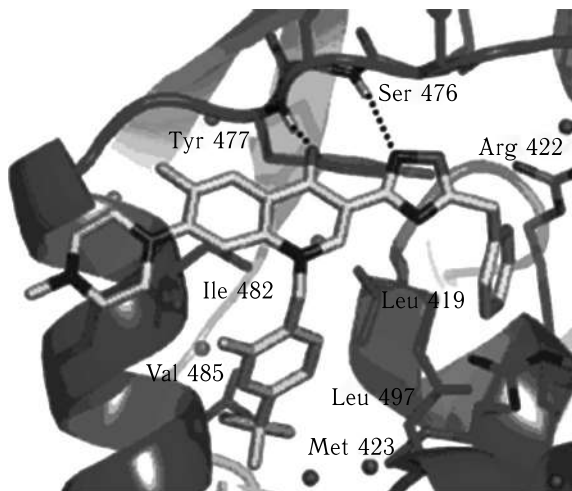
8-Трифторметил-хинолоны **3.47к-о** подавляют **цитомегаловирус человека** (табл. 3.26) [89].

Фторхинолоны **3.60**, содержащие сульфамидометильную группировку в пиперазиновом фрагменте, активны в отношении **вирусов гриппа** H₁N₁, H₃N₂, H₅N₁ [90].

Таблица 3.25

Ингибирование NS5В полимеразы вируса гепатита С
фторхинолонами **3.58**, **3.59**

Соед.	R	R'	Значение IC ₅₀ , мкМ
3.58a	4-хлорфенил	Ph	0,023
3.58б	4-хлорфенил	4-фторфенил	0,019
3.58в	4-хлорфенил	2,4-дифторфенил	0,075
3.58г	4-(трифторметил)фенил	Ph	0,024
3.58д	2-фтор-4-(трифторметил)фенил	Ph	0,014
3.58е	2-фтор-4-(трифторметил)фенил	4-фторфенил	0,015
3.59a	4-хлорфенил	Ph	0,115
3.59б	2-фтор-4-(трифторметил)фенил	Ph	0,038
3.59в	2-фтор-4-(трифторметил)фенил	4-фторфенил	0,045

Рис. 3.5. Связывание фторхинолона **3.58д** с мишенью

Ципрофлоксацин и левофлоксацин рекомендованы для профилактики заболевания, вызванного полиомавирусоим ВК после трансплантации почки [91].

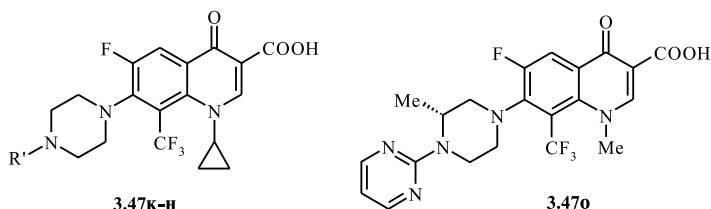
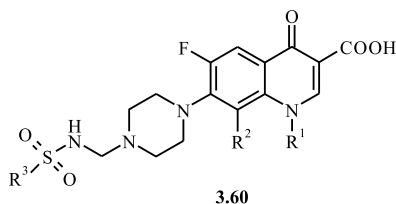


Таблица 3.26

Активность соединений **3.47к-о** в отношении цитомегаловируса человека

Соединение	R	IC ₅₀ , мкг/мл
3.47к	3-ClC ₆ H ₄	0,11
3.47л	3-F ₃ CC ₆ H ₄	0,2
3.47м	4-FC ₆ H ₄	0,07
3.47н	C ₆ H ₅	0,09
3.47о	—	0,18



3.60: R¹ = Et, циклопропил; R² = H, OMe; R³ = 2-пиримидинил, 4,6-диметил-2-пиримидинил

3.4. Фторхинолоны, проявляющие другие виды активности

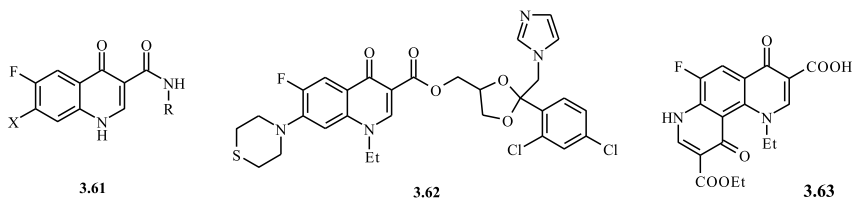
В последнее время уделяется внимание исследованию активности фторхинолонов в отношении **грибков и паразитов**. Основания Манниха норфлоксацина **3.54** проявляют значительную противогрибковую активность (табл. 3.27). Все указанные соединения **3.54** по активности в отношении *Histoplasma capsulatum* превосходят клотримазол. Соединения **3.54г-и** более активны, чем клотримазол, в отношении *Microsporium audouinii*. Четыре фторхинолона (**3.54г, е, з, и**) активнее клотримазола к *Cryptococcus neoformans*, три соединения (**3.54г-е**) превосходят клотримазол по активности к *Microsporium gypsum*. Из всех соединений **3.54** наиболее высокую противогрибковую активность проявило **3.54и** [84].

Таблица 3.27
Противогрибковая активность фторхинолонов **3.54** (значения МИК, мкг/мл)

Микроорганизм	3.54a	3.54б	3.54в	3.54г	3.54д	3.54е	3.54ж	3.54з	3.54и	Клогримазол
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2,44	2,44	2,44	1,22	2,44	1,22	2,44	0,6	0,6	2,44
<i>Microsporium audouinii</i>	9,76	19,53	9,76	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	4,88
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	156,25	156,25	156,25	39,06	19,53	39,06	19,53	9,76	4,88	2,44
<i>Epidermophyton floccosum</i>	4,88	4,88	2,44	2,44	4,88	2,44	4,88	1,22	1,22	2,44
<i>Microsporium gypsum</i>	9,76	4,88	2,44	1,22	1,22	0,6	2,44	9,76	2,44	2,44
<i>Histoplasma capsulatum</i>	4,88	2,44	2,44	1,22	2,44	1,22	4,88	1,22	2,44	19,53
<i>Candida albicans</i>	156,25	156,25	156,25	156,25	156,25	312,5	156,25	156,25	78,12	0,3
<i>Aspergillus niger</i>	156,25	156,25	78,12	9,76	39,06	19,53	78,12	78,12	19,53	2,44

1-(*n*-Бутил)-6-фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты бензиламид активен в отношении *Trypanosoma brucei rhodesiense* ($IC_{50} = 9$ нМ) [92].

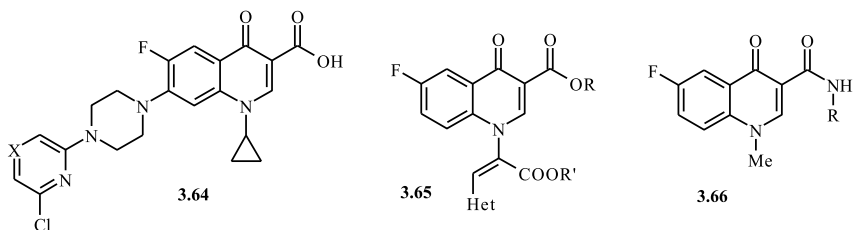
Фторхинолоны **3.61** проявляют противогельминтную активность в отношении *Acanthoelionema viteae* [5]. Производное **3.62** обладает фунгицидной активностью [93]. Конденсированный фторхинолон **3.63** проявляет фунгицидную активность, минимальная подавляющая концентрация к *Candida Albicans* ATCC 10231, *Histoplasma Capsulatum* ATCC 11407 и *Blastomyces Dermatitidis* ATCC 28839 составляет 32 мкг/мл [94].



3.61: X = H, Cl; R = циклогексил, *n*-октил, $Et_2N(CH_2)_3MeCH$

Моксифлоксацин, гатифлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин проявляют антипаразитарную активность в отношении *Toxoplasma gondii* и *Plasmodium falciparum*, вызывающих токсоплазмоз и малярию соответственно. Указанные фторхинолоны действуют на мишени, схожие с ДНК-гиразой, расположены внутри верхушечного слоя паразитов [95]. Об активности фторхинолонов **3.64** в отношении паразитов (*Coccidia*) сообщается в работе [96].

Фторхинолоны **3.65**, содержащие в боковой цепи при N(1) пиримидильный остаток, проявляют противомаларийную активность — значения IC_{50} в отношении *P. falciparum* составляют 8,2–29 мкМ [97]. Выявлена активность гидразида **3.66a** и гидразона **3.66b** в отношении хлорохин-чувствительного штамма *Plasmodium falciparum* FRC-3 (значения IC_{50} составляют 8,7 и 3,3 мкМ соответственно) [98].



3.64: X = CH, N; **3.65:** R, R' = H, Et; Het = 2-пиридил, 3-пиридил;
3.66: R = NH₂ (**a**), (пиридин-2-ил)-CH = N (**b**)

Данные по активности фторхинолонов **3.67**, содержащих в положении 7 3-азабицикло[3.1.0]гексильный остаток, в отношении плазмодий, представлены в табл. 3.28 [99].

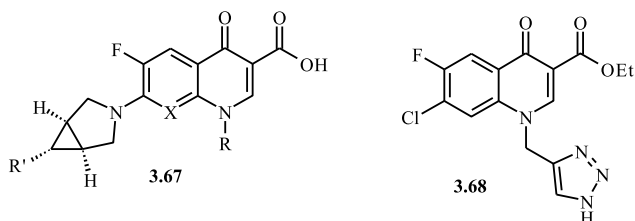


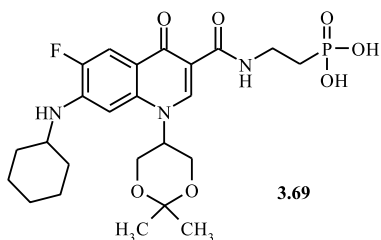
Таблица 3.28

Активность аналогов тровафлоксацина и циклопропил-тровафлоксацина **3.67** в отношении плазмодий (значения IC_{50} , мкМ)

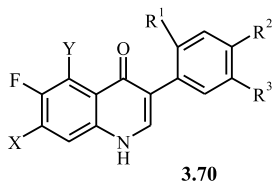
Соединение	X	R	R'	<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Plasmodium yoelii</i>	Хлорохин-резистентный штамм <i>Plasmodium falciparum</i>
3.67a	N	циклопропил	NH ₂	1,68	—	—
3.67б	C-ОМе	циклопропил	NH ₂	2,1	73,1	92
3.67в	C-ОМе	циклопропил	CH ₂ NH ₂	66	—	100
3.67г	C-ОМе	2,4-дифтор-фенил	NH ₂	32	—	105
3.67д	C-ОМе	2,4-дифтор-фенил	CH ₂ NH ₂	37	—	40
Тровафлоксацин				0,96	74	22
Гатифлоксацин				12,7	—	29
Моксифлоксацин				10,9	—	45

7-Хлорпроизводное **3.68** активно в отношении хлорохин-чувствительного штамма *Plasmodium falciparum*, значение IC_{50} составляет 1,33 мкг/мл (для ципрофлоксацина IC_{50} = 8,81 мкг/мл) [100].

Некоторые фторхинолоны обладают **кардиоваскулярной, гипертензивной, антитромбоцитной** активностью. Например, 1-метил-3-метилсульфониламино-6-фтор-4(1H)хинолон показал гипертензивную активность в опытах на собаках [101]. Соединение **3.69** ингибирует агрегацию тромбоцитов [102].



3.69

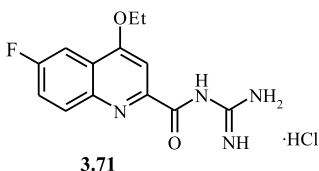


3.70

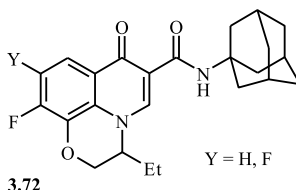
$R^1, R^2, R^3 = H, OMe; X, Y = H, Cl$

3-Фенил-4(1H)хинолоны **3.70**, представляющие собой изомеры изофлавоноидов, обладают кардиоваскулярной активностью [103].

Производное фторхинолона **3.71**, содержащее гуанидиновую группировку в положении 2, проявило себя в качестве **гипогликемического агента** [4]. Трициклические фторхинолоны **3.72** проявили себя в качестве агонистов каннабиноидного рецептора, что имеет значение для терапии воспалений и невропатических болей [104].



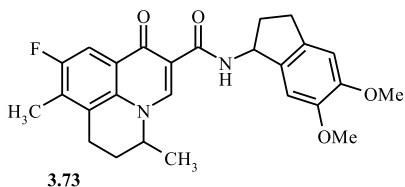
3.71



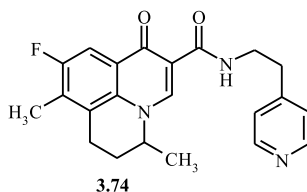
3.72

$Y = H, F$

Амиды флумексина **3.73**, **3.74**, как показано в работах [105, 106], **ингибируют фосфодиэстеразу IV**.



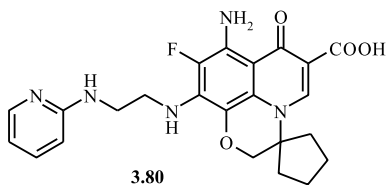
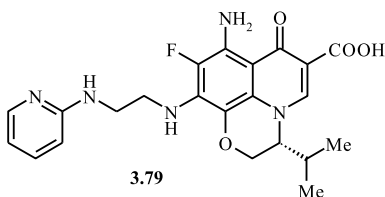
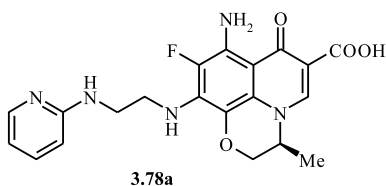
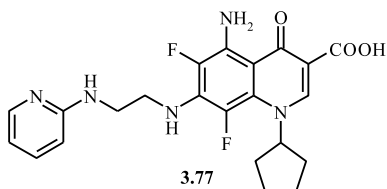
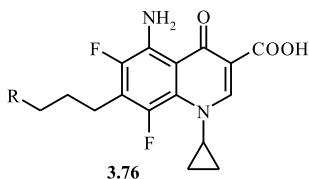
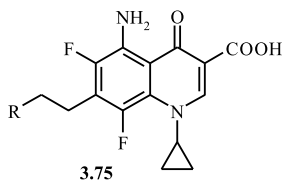
3.73



3.74

Согласно недавним исследованиям, 5-аминофторхинолоны **3.75–3.80** выступают в качестве **ингибиторов гликогенсинтаза-киназы-3b** (GSK, серин-треонин-протеинкиназы) [107]. Соединения **3.76a, б**, боковая цепь которых содержит три метиленовые группы, активнее производных **3.75a–в** и **3.76в**, в боковой цепи которых две или четыре метиленовых группы (табл. 3.29). Перспективными ингибиторами GSK являются би- и трициклические фторхинолоны, содержащие остаток N-(2-пиридил)этилендиамина [107].

Модификацией соединения **3.78a** получен широкий ряд производных **3.78б–с** и показано, что замена карбоксильной группы



на нитрильную или 1H-тетразольную приводит к существенному повышению активности в отношении GSK (табл. 3.30) [108]. Оксазепино-аннелированный фторхинолон **3.81**, имеющий спироциклобутановый фрагмент — своеобразный аналог фторхинолона **3.80** оказался перспективным для лечения диабета второго типа: значения IC_{50} и EC_{50} в отношении GSK-3b составляют 36 нМ и 3,2 мкМ соответственно, соединение **3.80** снижает содержание глюкозы в плазме в опытах на мышах [109].

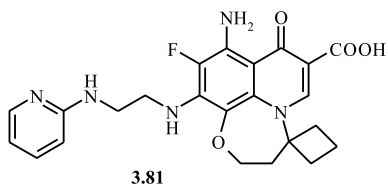
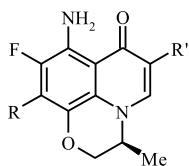
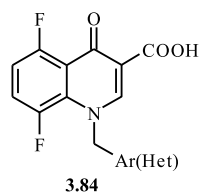
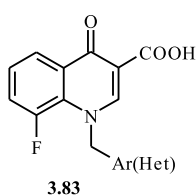
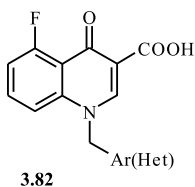


Таблица 3.29

Ингибирование GSK фторхинолонами **3.75–3.80**

Соединение	R	IC ₅₀ , нМ
3.75a	4-NH ₂ C ₆ H ₄	900
3.75б	C ₆ H ₅	440
3.75в	имидазол-1-ил	3400
3.76a	C ₆ H ₅	45
3.76б	имидазол-1-ил	45
3.76в	CH ₂ C ₆ H ₅	290
3.77	—	22
3.78a	—	44
3.79	—	31
3.80	—	12

Фторхинолоны **3.82–3.84** проявили себя как селективные аллостерические **модуляторы рецептора M₁**, прямая активация которого имеет отношение к терапии болезни Альцгеймера [110–113].



3.82–3.84: Ar = Ph, 4-PhC₆H₄, 2-CF₃C₆H₄, 3-CF₃C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-OMeC₆H₄, 2-CNC₆H₄, 2-нафтил, 4-(пиразол-1-ил)C₆H₄, 4-(имидазол-1-ил)C₆H₄; Het = 1-метил-2,3-дигидроиндол-5-ил, 1-метилиндазол-5-ил, индазол-5-ил, 5-арилпиридин-2-ил

В лаборатории НИИ биомедицинской химии РАМН было проведено прогнозирование спектра биологической активности некоторых полициклических фторхинолонов. Согласно расчетным данным, с высокой вероятностью (>0,6) пентациклические фторхинолоны **3.13a, г** являются антагонистами интерлейкина, противовоспалительную активность проявляют соединения **3.13г, 3.18в** [114].

Таким образом, фторхинолоны известны не только в качестве антибактериальных агентов, но и соединений, проявляющих другие виды биологической активности. Поиск противоопухолевых и противовирусных агентов в ряду фторхинолонов продолжается по настоящее время.

Таблица 3.30

Ингибирование GSK фторхинолонами **3.78б–с**

Соединение	R'	R	IC ₅₀ , нМ
3.78б	CONH ₂	(пиридин-2-ил)NHCH ₂ CH ₂ NH	33
3.78в	CN	(пиридин-2-ил)NHCH ₂ CH ₂ NH	0,57
3.78г	COOH	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	40
3.78д	CONH ₂	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	67
3.78е	CN	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	1,4
3.78ж	COOH	(пиразол-1-ил)CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	16
3.78з	CN	(пиразол-1-ил)CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	0,86
3.78и	COOH	(имидазол-1-ил)CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	150
3.78к	CONH ₂	(имидазол-1-ил)CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	180
3.78л	C(NH)-NHOH	(имидазол-1-ил)CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	140
3.78м	1H-тетразол-5-ил	(имидазол-1-ил)CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	20
3.78н	CN	(имидазол-1-ил)CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	1,0
3.78о	COOH	(пиридин-2-ил)CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	10
3.78п	C(NH)-NHOH	(пиридин-2-ил)CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	71
3.78р	1H-тетразол-5-ил	(пиридин-2-ил)CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	2,4
3.78с	CN	(пиридин-2-ил)CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH	0,6

Список литературы

1. *Shaharyar M., Ali M. A., Abdullah M. M.* // Med. Chem. Res. 2007. V. 16. P. 292–299.
2. *Lureco B., Regina C., Frugulhetti I., Alvarenga L., deSouza M., deSouza M., Ferreira V.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. V. 16. P. 1010–1013.
3. *Tabarrini O., Massari S., Daelemans D., Stevens M., Manfroni G.* // J. Med. Chem. 2008. V. 51. P. 5454–5458.
4. *Edmont D., Rocher R., Plisson C., Chenault J.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000. V. 10. P. 1831–1834.
5. *Srivastava S. K., Chauhan P., Bhaduri A. P., Fatima N., Chatterjee R. K.* // J. Med. Chem. 2000. V. 43. P. 2275–2279.
6. *Patel N. B., Patel S. D., Patel J. N., Patel J. C., Gorgamwala Y. S.* // Intern. J. Biolog. Chem. 2011. V. 5, № 1. P. 37–45.
7. *Anderson V. E., Osheroff N.* // Current Pharmaceutical Design. 2001. V. 7, № 5. P. 337–353.
8. *Zhang X., Mu F., Robinson B., Wang P.* // Tetrahedron Letters. 2010. V. 51. P. 600–601.

9. Zeng Q., Kwok Y., Kerwin S. M., Mangold G., Hurley L. H. // *J. Med. Chem.* 1998. V. 41, № 22. P. 4273–4278.
10. Патент США № 200585468 / J. P. Whitten, M. Schwaebe, A. Siddiquijain, T. Moran // *Chem. Abstr.* V. 130. 85003, 1999.
11. Патент США № 5318965 / D. T. Chu, J. J. Plattner, R. Hallas. // *Chem. Abstr.* V. 120. 298636, 1994.
12. Международная заявка № 16702 / D. T. Chu // *Chem. Abstr.* V. 119. 195679, 1993.
13. Международная заявка № 113509 / J. P. Whitten, F. Pierre, M. Schwaebe // *Chem. Abstr.* V. 145. 471545, 2006.
14. Robinson M. J., Martin B. A., Gootz T. D., McGuirk P. R., Osheroff N. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992. V. 36. P. 751–756.
15. Kim M. Y., Duan W., Gleason-Guzman M., Hurley L. H. // *J. Med. Chem.* 2003. V. 46, № 4. P. 571–583.
16. Kwok Y., Zeng Q., Hurley L. H. // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274, № 24. P. 17226–17235.
17. Schwaebe M. K., Ryckman D. M., Nagasawa J. Y., Pierre F., Vialettes A., Haddach M. // *Tetrahedron Letters.* 2011. V. 52. P. 1096–1100.
18. Kang D. H., Kim J. S., Jung M. J., Lee E. S., Jahng Y., Kwon Y., Na Y. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. V. 18, № 4. P. 1520–1524.
19. Патент США № 5318965 / D. T. Chu, J. J. Plattner, R. Hallas // *Chem. Abstr.* V. 123. 270997, 1995.
20. Международная заявка № 03136 / D. T. Chu, J. J. Plattner, R. Hallas // *Chem. Abstr.* V. 117. 111620, 1992.
21. Chu D. T., Hallas R., Tanaka S. K., Alder J., Balli D., Plattner J. // *Drugs Exp. Clin. Res.* 1994. V. 20, № 5. P. 177–181.
22. Duan W., Rangan A., Vankayalapati H., Kim M.-Y., Zeng Q., Sun D., Han H., Fedoroff O. Yu., Nishioka D., Rha S. Y., Izbicka E., VonHoff D. D., Hurley L. H. // *Mol. Cancer Ther.* 2001. V. 1. P. 103–120.
23. Kwok Y., Sun D., Clement J., Hurley L. H. // *Anti-Cancer Drug Des.* 1999. V. 14. P. 443–447.
24. Kwon Y., Na Y. // *Chem. Pharm. Bull.* 2006. V. 54, № 2. P. 248–251.
25. Azema J., Guidetti B., Dewelle J., LeCalve B., Mijatovic T., Korolyov A., Vaysse J., Malet-Martino M., Martino R., Kiss R. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. V. 17. P. 5396–5407.
26. Международная заявка № 91504 / J. P. Whitten, M. Schwaebe, A. Siddiqui-Jain, T. Moran // *Chem. Abstr.* V. 141. 395565, 2004.
27. Qin Y., Hurley L. H. // *Biochimie.* 2008. V. 90. P. 1149–1171.
28. Sun D., Thompson B., Cathers B. E. // *J. Med. Chem.* 1997. V. 40. P. 2113–2116.
29. Kelland R. L. // *Eur. J. Cancer.* 2005. V. 41. P. 971–979.
30. Parkinson G. N., Lee M. P. H., Neidle S. // *Nature.* 2002. V. 417. P. 876–880.
31. Патент США № 2006/0063761 / J. P. Whitten, F. Pierre, C. Regan, M. Schwaebe, G. P. Yiannikouros, M. Jung // *Chem. Abstr.* V. 144. 370091, 2006.
32. Международная заявка № 137000 / L. H. Hurley, M. Guzman. // *Chem. Abstr.* V. 148. 1071, 2007.
33. Липунова Г. Н., Носова Э. В., Мокрушина Г. А., Сидорова Л. П., Чарушин В. Н. // *Хим.-фарм. журн.* 2000. Т. 34, № 1. С. 20–23.

34. Липунова Г. Н., Носова Э. В., Сидорова Л. П., Чарушин В. Н. // Хим.-фарм. журн. 2011. Т. 45, № 4. С. 12–14.
35. Korolyov A., Dorbes S., Azema J., Guidetti B., Danel M., Lamoral-Theys D., Gras T., Dubois J., Kiss R., Martino R., Malet-Martino M. // Bioorg. Med. Chem. 2010. V. 18. P. 8537–8548.
36. Патент Японии № 6271583 / М. Shigemi, К. Yuji, М. Mari, О. Michihiro // Chem. Abstr. V. 123. 177539, 1994.
37. Wentland M. P., Aldous S. C., Gruett M. D., Perni R. B., Powles R. G., Danz D. W., Klingbeil K. M., Peverly A. D., Robinson R. G., Corbett T. H., Rake J. B., Coughlin S. A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995. V. 5, № 4. P. 405–410.
38. Al-Trawneh S. A., Zahra J. A., Kamal M. R., El-Abadelah M. M., Zani F., Incerti M., Cavazzoni A., Alfieri R. R., Petronini P. G., Vicini P. // Bioorg. Med. Chem. 2010. V. 18. P. 5873–5884.
39. Kamal A., Devaiah V., Reddy K. L., Kumar M. S. // Bioorg. Med. Chem. 2005. V. 13, № 6. P. 2021–2029.
40. Международная заявка № 2005/097752 / U. Khire, X. G. Liu, D. Nagarathnam, J. Wood, L. Wang, D. Liu, J. Zhao, L. Guernon, L. Zhang // Chem. Abstr. V. 143. 405813, 2005.
41. Патент Китая № 1473827 / Y. Qidong, H. Xungui, L. Zhiyu // Chem. Abstr. V. 142. 373862, 2004.
42. Bvana M. F., Castellano J. M., Emling F., Schlick E. // Anales de Quimica. 1994. V. 90, № 7–8. P. 491–496.
43. Tomita K., Tsuzuki Y., Shibamori K., Tashima M., Kajikawa F., Sato Y., Kashimoto S., Chiba K., Hino K. // J. Med. Chem. 2002. V. 45, № 25. P. 5564–5575.
44. Tsuzuki Y., Tomita K., Shibamori K., Sato Y., Kashimoto S., Chiba K. // J. Med. Chem. 2004. V. 47, № 8. P. 2097–2109.
45. Tsuzuki Y., Tomita K., Sato Y., Kashimoto S., Chiba K. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. V. 14. P. 3189–3193.
46. Международная заявка № 91627 / J. P. Whitten, M. K. Schwaebe, T. Moran // Chem. Abstr. V. 141. 379910, 2004.
47. Xu J., Cole D. C., Chang C. P. B., Ayyad R., Asselin M., Hao W., Gibbons J., Jelinsky S. A., Saraf K. A., Park K. // J. Med. Chem. 2008. V. 51, № 14. P. 4115–4121.
48. Bryskier A., Lowther J. Fluroquinolones and tuberculosis / Ed. A. Bryskier. — Washington: American Society for Microbiology, 2005. — P. 1124–1145.
49. Blumberg H. M., Burman M. J., Chaisson R. E., Daley C. L., Etkind S. C., Friedman L. N., Fujiwara P., Grzemska M., Hopewell P. C., Iseman M. D., Jasmer R. M., Koppaka V., Menzies R. I., O'Brien R. J., Reeves R. R., Reichman L. B., Simone P. M., Starke J. R., Vernon A. A. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 167. P. 603–662.
50. Cambau E., Sougakoff W., Besson M., Truffot-Pernot C., Grosset J., Jarlier V. // J. Infect. Dis. 1994. V. 170. P. 479–483.
51. Grosset J. H. // Tuberc. Lung. Dis. 1992. V. 73. P. 378–383.
52. Tsukamura M., Nakamura E., Yoshii S., Amano H. // Am. Rev. Respir. Dis. 1985. V. 131. P. 353–356.
53. Aubry A., Pan X. S., Fisher M., Jarlier V., Cambau E. // Antimicrob. Agents Chemoter. 2004. V. 48, № 4. P. 1281–1288.

54. Artico M., Nai A., Sbardella G., Massa S., Musiu C., Lostia S., Demon-tis F., Colla P. L. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. V. 9. P. 1651–1656.
55. Tomioka H., Sato K., Akaki T., Kajitani H., Kawahara S., Sakatani M. // Antimicrob. Agents Chemoter. 1999. V. 43, № 12. P. 3001–3004.
56. Shindikar A. V., Viswanathan C. L. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. V. 15. P. 1803–1806.
57. Imramovsky A., Polanc S., Vinsova J., Kocevar M., Jampilek J., Recko-va Z., Kaustova J. // Bioorg. Med. Chem. 2007. V. 15. P. 2551–2559.
58. Vavrikova E., Polanc S., Kocevar M., Horvati K., Bosze S., Stolarikova J., Vavrona K., Vinsova J. // Eur. J. Med. Chem. 2011. V. 46. P. 4937–4945.
59. Senthilkumar P., Dinakaran M., Banerjee D., Devakaram R. V., Yo-geeswari P., China A., Nagaraja V., Sriram D. // Bioorg. Med. Chem. 2008. V. 16. P. 2558–2569.
60. Babu V. H., Manna S. K., Sneha S. K.K., Bhat G. V. // Indian Journal of Heterocyclic Chemistry. 2004. V. 14, № 3. P. 253–256.
61. Патент РФ № 2098419 / В. В. Лахина, Е. Я. Зинченко, С. В. Яроцкий, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин // Chem. Abstr. V. 128. 243877, 1997.
62. Li J., Lin R., Yu Q. // Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao. 1999. V. 30, № 1. P. 16–18; Chem. Abstr. V. 131. 44718, 1999.
63. Sheu J. Y., Chen Y. L., Tzeng C. C., Hau S. L., Fang K. C., Wang T. C. // Helvetica Chimica Acta. 2003. V. 86, № 7. P. 2481–2489.
64. Федорова О. В., Русинов Г. Л., Мордовской Г. Г., Зуева М. Н., Кра-вченко М. А., Овчинникова И. Г., Чупахин О. Н. // Хим.-фарм. журн. 1997, № 7. С. 21–23.
65. Dinarakan M., Senthilkumar P., Yogeewari P., China A., Nagaraja V., Sriram D. // Bioorg. Med. Chem. 2008. V. 16. P. 3408–3418.
66. Dinarakan M., Senthilkumar P., Yogeewari P., China A., Nagaraja V., Sriram D. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. V. 18. P. 1229–1236.
67. Носова Э. В., Липунова Г. Н., Сидорова Л. П., Чарушин В. Н. // Хим.-фарм. журн. 2001. Т. 35, № 11. С. 15–17.
68. Липунова Г. Н., Носова Э. В., Кравченко М. А., Мочульская Н. Н., Сидорова Л. П., Цой Е. В., Мокрушина Г. А., Часовских О. М., Чарушин В. Н. // Хим.-фарм. журн. 2004. Т. 38, № 11. С. 15–18.
69. Патент Германии № 4303657. / S. Bartel, G. Kleefeld, T. Schulze, A. Paessens, R. Neumann, J. Reefschlager, G. Streissle // Chem. Abstr. V. 121. 179620, 1994.
70. Ceccetti V., Parolin C., Moro S., Pecere T., Filipponi E., Calistry A., Tabarrini O., Gatto B., Palumbo M., Fravolini A., Palu G. // J. Med. Chem. 2000. V. 43, № 20. P. 3799–3802.
71. Witvrouw M., Daelemans D., Pannecouque C., Neyts J., Andrei G., Snoeck R., Vandamme A. M., Balzarini J., Desmyter J., Baba M., De-Clercq E. // Antivir. Chem. Chemother. 1998. V. 9, № 5. P. 403–411.
72. Baba M., Okamoto M., Makino M., Kimura Y., Ikeuchi T., Sakagu-chi T., Okamoto T. // Antimicrob. Agents Chemoter. 1997. V. 41, № 6. P. 1250–1255.
73. Патент США № 5519016 / Т. Kimura, Т. Katsube // Chem. Abstr. V. 121. 57343, 1996.

74. Международная заявка № 96002512 / T. Kimura, T. Katsube, T. Nishigake // Chem. Abstr. V. 125. 10854, 1996.
75. Патент Японии № 9249568 / T. Kimura, T. Katsube, T. Nishigaki // Chem. Abstr. V. 127. 262703, 1997.
76. Sanchez J. P., Bridges A. J., Bucsh R., Domagala J. M., Gogliotti R. D., Hagen S. E., Heifetz C. L., Yoannides E. T., Sesnie J. C. // J. Med. Chem. 1992. V. 35, № 2. P. 361–367.
77. Европейский патент № 572259 / T. Kimura, T. Katsube // Chem. Abstr. V. 121. 57343, 1993.
78. Ohmine T., Katsube T., Tsuzaki Y., Kazui M., Kobayashi N., Komai T., Hagihara M., Nishigaki T., Iwamoto A., Kimura T., Kashiwase H., Yamashita M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. V. 12. P. 739–742.
79. Hagihara M., Kashiwase H., Katsube T., Kimura T., Komai T., Kenji M., Ohmine T., Nishigaki T., Kimura S., Shimada K. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. V. 9. P. 3063–3068.
80. Патент Японии № 3133983 / I. Takakura, T. Yamakawa, I. Kitayama, J. Fujishima // Chem. Abstr. V. 115. 92084, 1991.
81. Международная заявка № 33835 / Y. Kuroki, T. Katsube, M. Nakamura // Chem. Abstr. V. 131. 87919, 1999.
82. Oh Y. S., Cho S. H. // J. Heterocycl. Chem. 1998. V. 35. P. 17–24.
83. Oh Y. S., Lee C. W., Chung Y. H., Yoon S. J., Cho S. H. // J. Heterocycl. Chem. 1998. V. 35. P. 541–550.
84. Pandeya S. N., Srirama D., Nathb G., DeClercqc E. // Eur. J. Med. Chem. 2000. V. 35. P. 249–255.
85. Lucero B. A., Gomez C. R. B., Frugulhetti I. C. P.P., Faro L. V., Alvarenga L., Souza M. C. B. V., Souza T. M. L., Ferreira V. F. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. V. 16. P. 1010–1013.
86. Европейский патент № 563734 / S. Schneider, M. Ruppelt, M. Schriewer, T. Schulze, R. Neumann // Chem. Abstr. V. 120. 193970, 1993.
87. Европейский патент № 563732 / S. Schneider, S. Bartel, M. Ruppelt, M. Schriewer, T. Schulze, R. Neumann // Chem. Abstr. V. 120. 167314, 1993.
88. Kumar D. V., Rai R., Brameld K. A., Riggs J., Somoza J. R., Rajagapalan R., Janc J. M., Xia Y. M., Ton T. L., Hu H., Lehoux I., Ho J. D., Young W. B., Hart B., Green M. J. // Bioorgan. Med. Chem. Lett. 2012. V. 22. P. 300–304.
89. Международная заявка № 42106 / M. Ishimura, H. Furukawa, T. Katsube // Chem. Abstr. V. 131. 157770, 1999.
90. Selvam P., Rathore P., Karthikumar S., Velkumar K., Palanisamy P., Vijayalakshmi S., Witorouw M. // Indian J. Pharm. Sci. 2009. V. 71, № 4. P. 432–436.
91. Gabardi S., Waikar S. S., Martin S., Roberts K., Chen J., Borgi L., Sheashaa H., Dyer C., Malek S. K., Tullius S. G., Vadivel N., Grafals M., Abdi R., Najafian N., Milford E., Chandraker A. // Clin. J. Amer. Soc. Nephrology. 2010. V. 5, № 7. P. 1298–1304.
92. Hiltensperger G., Jones N. G., Niedermeier S., Stich A., Kaiser M., Jung J., Puhl S., Damme A., Braunschweig H., Meinel L., Engstler M., Holzgrabe U. // J. Med. Chem. 2012. V. 55. P. 2538–2548.

93. Yu E. K., Ryu S. R., Ryoun Y. S. // Han'guk Saenghwa Hakhoechi. 1992. V. 25, № 2. P. 114–119; Chem. Abstr. V. 117. 48417, 1992.
94. Патент США № 4719302 / J. S. Skotnicki, D. P. Strike, B. A. Steinbaugh // Chem. Abstr. V. 108. 150460, 1988.
95. Anquetin G., Greiner J., Vierling P. // Tetrahedron. 2005. V. 61, № 35. P. 8394–8404.
96. Патент США № 6967205 / S. Abdul-Rahman // Chem. Abstr. Chem. Abstr. V. 135. 5534, 2002.
97. Kurasawa Y., Yoshida K., Yamazaki N., Kaji E., Sasaki K., Hiwasa Y., Tsukamoto A., Ito H. // J. Heterocycl. Chem. 2010. V. 47. P. 357–363.
98. Kurasawa Y., Yoshida K., Yamazaki N., Kaji E., Sasaki K., Zamami Y., Sakai Y., Fujii T., Ito H. // J. Het. Chem. 2012. V. 49. P. 288–292.
99. Anquetin G., Rouquayrol M., Mahmoudi N., Santillana H. M., Gozalbes R., Greiner J., Farhaty K., Derouin F., Guedy R., Vierling P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. V. 14, № 5. P. 2773–2776.
100. Dixit S. K., Mishra N., Sharma M., Singh S., Agarwal A., Awasthi S. K., Bhasin V. K. // European J. Med. Chem. 2012. V. 51. P. 52–59.
101. Европейский патент № 0445062 / F. Noguera, J. M. P. Soto, A. V. Noverola, R. W. Gristwood // Chem. Abstr. V. 115. 256020, 1991.
102. Международная заявка № 2005/009971 / S. Natanuki, Y. Kogo, H. Morimoto, I. Tsukamoto, D. Kaga, T. Okuda, F. Hirayama, Y. Morinani, J. Takasaki // Chem. Abstr. V. 142. 197896, 2005.
103. Wang X., Xu M., Li R., Cai S. // Huaxue Yanjiu Yu Yingyong. 2003. V. 15, № 2. P. 280–281.
104. Baraldi P. G., Saponaro G., Moorman A. R., Romagnoli R., Preti D., Baraldi S., Ruggiero E., Varani K., Targa M., Vincenzi F., Borea P. A., Tabrizi M. A. // J. Med. Chem. 2012. V. 55. P. 6608–6623.
105. Международная заявка № 97/30999 / A. F. Haughan, S. C. Beasley, J. G. Montana, K. A. Runcie, R. J. Watson // Chem. Abstr. V. 127. 234260, 1997.
106. Международная заявка № 97/31000 / A. F. Haughan, S. C. Beasley, J. G. Montana, R. J. Watson // Chem. Abstr. V. 127. 234261, 1997.
107. Cociorva O. M., Li B., Nomanbhoy T., Li Q., Nakamura A., Nakamura K., Nomura M., Okada K., Seto S., Yumoto K., Liyanage M., Zhang M. C., Aban A., Leen B., Szardenings A. K., Rosenblum J. S., Kozarich J. W., Kohno Y., Shreder K. R. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. V. 21. P. 5948–5951.
108. Li B., Cociorva O. M., Nomanbhoy T., Li Q., Nakamura K., Nomura M., Okada K., Yumoto K., Liyanage M., Zhang M. C., Aban A., Szardenings A. K., Kozarich J. W., Kohno Y., Shreder K. R. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. V. 22. P. 1005–1008.
109. Seto S., Yumoto K., Okada K., Asahina Y., Iwane A., Iwago M., Terasawa R., Shreder K. R., Murakami K., Kohno Y. // Bioorg. Med. Chem. 2012. V. 20. P. 1188–1200.
110. Yang F. V., Shipe W. D., Bunda J. L., Nolt M. B., Wisnoski D. D., Zhao Z., Barrow J. C., Ray W. J., Ma L., Wittmann M., Seager M. A., Koeplinger K. A., Hartman G. D., Lindsley C. W. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. V. 20. P. 531–536.

111. Kuduk S. D., DiMarco C. N., Cofre V., Pitts D. R., Ray W. J., Ma L., Wittmann M., Seager M., Koeplinger K., Thompson C. D., Hartman G. D., Bilodeau M. T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. V. 20. P. 657–661.
112. Kuduk S. D., DiMarco C. N., Cofre V., Pitts D. R., Ray W. J., Ma L., Wittmann M., Veng L., Seager M. A., Koeplinger K., Thompson C. D., Hartman G. D., Bilodeau M. T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. V. 20. P. 1334–1337.
113. Kuduk S. D., DiMarco C. N., Cofre V., Ray W. J., Ma L., Wittmann M., Seager M. A., Koeplinger K. A., Thompson C. D., Hartman G. D., Bilodeau M. T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. V. 21. P. 2769–2772.
114. Носова Э. В. Циклизации 3-*R*-гидразино(амино)производных 2-полифторбензоилакрилатов // Дисс. канд. хим. наук. — Екатеринбург: УГТУ-УПИ, 2000. — 207 с.

Глава 4

МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ ФТОРХИНОЛОНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Фторхинолоны на сегодняшний день являются самыми известными антибактериальными препаратами и достаточно широко используются для лечения ряда заболеваний [1]. Однако при использовании их в клинической практике было обнаружено, что сочетание фторхинолонов с другими препаратами приводит иногда к неожиданным результатам. Так, в работе [2] сообщалось, что прием магний-алюминийсодержащих антацидов (препараты, снижающие кислотность желудочного сока за счет адсорбирующего, обволакивающего действия) одновременно с ципрофлоксацином приводит к полной потере активности лекарства в сыворотке. Антациды содержат не только ионы магния и алюминия, но и других металлов, таких как кальций и висмут. А поскольку антациды применяются при лечении некоторых заболеваний, например анемии, возникла необходимость изучения взаимодействия поливалентных катионов с фторхинолонами и влияния металлов на биоактивность.

Исследования такого плана развиваются в нескольких направлениях: изучение зависимости «структура — биологическая активность» металлокомплексов; использование реакции комплексообразования и комплексов для определения фторхинолонов; выяснение роли катионов во взаимодействии фторхинолонов с ДНК.

Наличие в молекулах фторхинолонов карбоксильной, кетонной группы и азаетероциклического фрагмента предопределяет способность этих соединений образовывать как металлохелаты, так и соединения ионного типа с различным участием функциональных групп. Известно также, что металлокомплексы могут повышать активность фторхинолонов благодаря повышенной липоидной растворимости, ведущей к увеличению внутриклеточной аккумуляции [3–5].

Взаимодействие ионов металлов с хинолонами стало предметом многочисленных публикаций, в том числе нескольких обзорных статей. Так, в работе [6] представлены данные о кристаллической структуре ряда металлокомплексов хинолонов, в том числе фторсодержащих, ионных соединений, рассмотрены вопросы термического анализа, ИК- и ЯМР-спектры комплексов, их биоактивность. В более позднем обзоре [7] обобщены данные по структуре и свойствам металлохелатов фторхинолонов и взаимодействию металлокомплексов с ДНК. В обзорной статье [8] представлена физико-химическая

и фармако-кинетическая информация и антибактериальные свойства фторхинолоновых комплексов с большой группой металлов.

4.1. Синтез, структура и биологическая активность металлохелатов фторхинолонов

Большинство фторхинолонов имеют ограниченную растворимость в воде в широкой области pH. Смешение водных растворов солей металлов с растворами хинолонов приводит к получению комплексов, в большинстве случаев выделяющихся в виде мелкокристаллических осадков, что затрудняет выращивание кристаллов и получение достоверных сведений о структуре. Реальные успехи в этом отношении были достигнуты при использовании гидротермальных реакций [9–11].

Комплексы Cu(II)

Наиболее изучены комплексы **меди(II)** с фторхинолонами. Известно, что комплексы меди(II) играют важную роль в природных биологических системах и как фармакологические объекты. Синтезированы комплексы Cu(II) с цiproфлоксацином, эноксацином, энрофлоксацином, норфлоксацином, офлоксацином, спарфлоксацином, моксифлоксацином, а также смешанно-лигандные комплексы. Так, при взаимодействии водных растворов цiproфлоксацина (cf) и хлорида меди был получен комплекс состава $[\text{Cu}(\text{cf})_2\text{Cl}_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **4.1** [12]. В этом комплексе атом меди находится в центре инверсии и окружен четырьмя атомами кислорода от двух молекул лиганда $[\text{Cu}(1) - \text{O}(1) = 1,928(2) \text{ \AA}$ и $\text{Cu}(1) - \text{O}(2) = 1,931(2) \text{ \AA}]$ (рис. 4.1). Два хлорид-иона располагаются аксиально и удалены от атома меди на большие расстояния, 2,588(2) Å. Координационный узел меди представляет собой искаженный октаэдр.

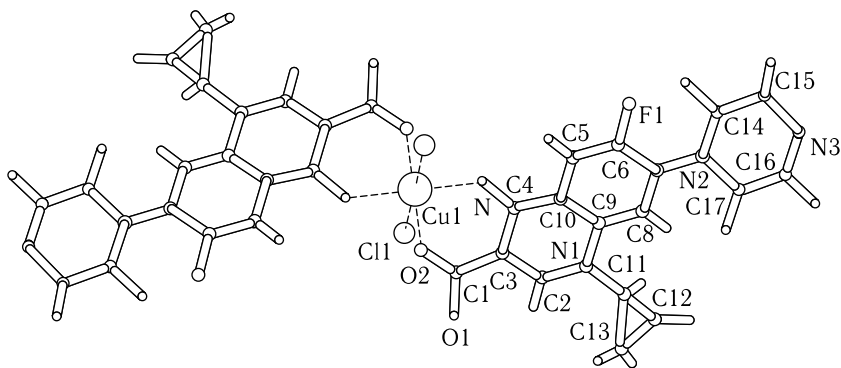
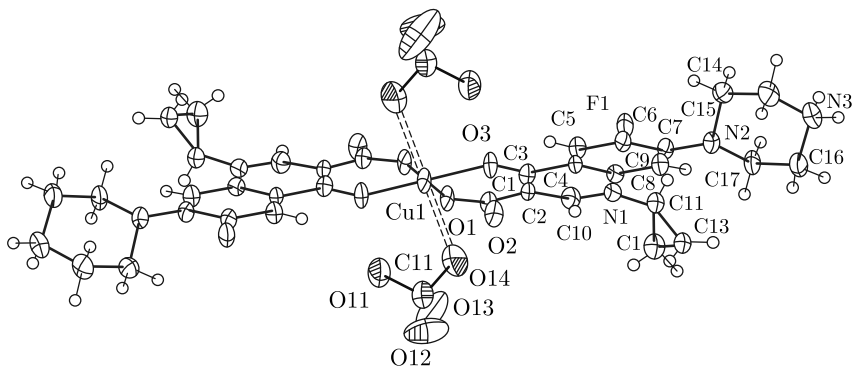


Рис. 4.1. Структура комплекса $[\text{Cu}(\text{cf})_2\text{Cl}_2]$ **4.1**

Гидротермальной реакцией ципрофлоксацина с $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (нагревание реагентов в тефлоновой трубке в печи при 110°C в течение одного дня) синтезирован медный комплекс $[\text{Cu}(\text{cf})_2(\text{BF}_4)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **4.2** [13]. Структура комплекса, подтвержденная рентгеноструктурным анализом, близка описанной выше структуре комплекса $[\text{Cu}(\text{cf})_2\text{Cl}_2]$. Атом меди связан с четырьмя атомами кислорода ципрофлоксациновых молекул, находящимися в экваториальных положениях, а два атома фтора тетрафтороборатного аниона занимают аксиальные позиции. Координационный узел — типичный искаженный октаэдр. Связи $\text{Cu}-\text{O}$, образованные с карбонильным атомом кислорода $\text{O}(1)$, длиннее $[1,927(2) \text{ \AA}]$, чем связи с карбоксилатным атомом кислорода $\text{O}(2)$ $[1,907(2) \text{ \AA}]$. Молекулы ципрофлоксацина в комплексе существуют как цвиттер-ионы с протонированным атомом азота пиперазина и депротонированной карбоксильной группой. Комплекс охарактеризован данными ИК-, электронной, ЭПР-спектроскопии и циклической вольтамперометрии. Поскольку некоторые фторхинолоны, например ципрофлоксацин, в настоящее время используются в клинической практике для борьбы с инфекциями *M. tubercular*, в работе [13] изучено влияние комплексообразования ципрофлоксацина с $\text{Cu}(\text{II})$ на антимикобактериальную активность. Показана значительно большая активность медного комплекса. Вероятно, повышенная растворимость металлокомплекса в липидах способствует успешному транспорту в клетки бактерий, а легко протекающее восстановление металла приводит к образованию $\text{Cu}(\text{I})$ и активации кислорода, который губителен для микобактерий. Авторы приходят к выводу, что редокс-активные металлокомплексы могут быть перспективными для создания высокоактивных противотуберкулезных препаратов.

Описаны комплексы ципрофлоксацина с медью(II) состава $[\text{Cu}(\text{cf})_2(\text{ClO}_4)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **4.3**, $[\text{Cu}(\text{cf})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **4.4** [14]. Структура комплекса **4.3** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. Как и в ранее описанных комплексах, молекула ципрофлоксацина существует в цвиттер-ионной форме с двумя атомами водорода, связанными с атомами азота пиперазиновых фрагментов. Ион меди, в центре кристаллографической инверсии, находится в тетрагонально искаженном октаэдрическом окружении (рис. 4.2). В экваториальной плоскости медь связана с четырьмя атомами кислорода (от карбонила и карбоксильной группы) двух ципрофлоксациновых молекул, длина связей $\text{Cu}-\text{O}$ около $1,928 \text{ \AA}$. Различие длин карбоксилатных связей $\text{O}(1)-\text{C}(1)$ и $\text{O}(2)-\text{C}(1)$ $[1,278(3) \text{ и } 1,245(3) \text{ \AA}]$ подтверждает образование связи между анионным атомом кислорода и атомом меди. Октаэдрическая координация дополняется двумя атомами кислорода от перхлоратных анионов, углы $\text{O}-\text{Cu}-\text{O}$ различаются — от $77,34^\circ$ до $102,66^\circ$. Сравнение спектральных характеристик (ИК-, диффузного рассеяния, ЭПР-спектроскопия) комплексов **4.3** и **4.4** указывает на близость их структуры.

Рис. 4.2. Структура комплекса $[\text{Cu}(\text{cf})_2(\text{ClO}_4)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **4.3**

Тестирование комплекса $[\text{Cu}(\text{cf})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **4.4** показало, что он проявляет более высокую или сравнимую с гидрохлоридом ципрофлоксацина активность в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий [14]. Определена также способность этого комплекса расщеплять ДНК.

В комплексе ципрофлоксацина, полученном с использованием сульфата меди, состава $[\text{Cu}(\text{cf})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **4.5** [15] только одна молекула хинолона координируется с металлом через атом кислорода карбонила $[\text{Cu}-\text{O}=1,939(1) \text{ \AA}]$ и атом кислорода карбоксильной группы $[\text{Cu}-\text{O}=1,915(2) \text{ \AA}]$. Координация вокруг атома меди — слабо искаженная квадратно-пирамидальная.

Описаны комплексы меди с норфлоксацином (nf) состава $[\text{Cu}(\text{nf})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ **4.6**, $[\text{Cu}(\text{nf})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **4.7**, $[\text{Cu}(\text{nf})_2(\text{NO}_3) \cdot \text{H}_2\text{O}$ **4.8** [16]. В комплексе **4.7** (изучен методом рентгеноструктурного анализа) медь координирует лиганд через четыре атома кислорода двух молекул норфлоксацина с образованием планарного узла CuO_4 . Хлорид-анионы занимают аксиальные положения, они отстоят от атома меди на очень большие расстояния $[\text{Cu}-\text{Cl}=2,935(2) \text{ \AA}$ и $2,921(2) \text{ \AA}]$, угол $\text{O}(1)-\text{Cu}-\text{Cl}(1)$ составляет $90,4(2)^\circ$. Атом азота пиперазинового фрагмента протонирован. Структура этого комплекса близка структуре комплекса меди с ципрофлоксацином **4.1**. Комплексы **4.7** и **4.8** охарактеризованы спектральными данными (ИК-спектроскопия и диффузного рассеяния), определены магнитные моменты [16].

Исследовано комплексообразование норфлоксацина и офлоксацина с $\text{Cu}(\text{II})$ и $\text{Cu}(\text{II})$ /фенантролин в водных растворах и определены константы устойчивости бинарных $\text{Cu}(\text{II})$ /фторхинолон и тройных $\text{Cu}(\text{II})$ /фенантролин/фторхинолон комплексов потенциометрическим и спектрофотометрическим методом [17]. Установлено, что константы устойчивости комплексов норфлоксацина выше, чем для комплексов офлоксацина. Сравнение констант устойчивости тройных и бинарных комплексов отчетливо показывает, что тройные комплексы более

стабильны. Этот факт, возможно, указывает на взаимодействие между лигандами в тройных комплексах. Изучена антимикробная активность в отношении нескольких видов бактерий и выявлено, что для комплексов меди(II) она немного ниже, чем для исходного фторхинолона. Однако полученные авторами [17] тройные комплексы представляются перспективными в качестве металлоантибиотиков с учетом устойчивости их при физиологическом значении pH 7,4.

Несколько координационных соединений Cu(II) с офлоксацином (oflo) синтезированы и исследованы физическими методами (ИК-, электронная, ЭПР-спектроскопия, масс-спектрометрия, определение магнитных моментов) [18]. При прямом взаимодействии офлоксацина с солью металла в растворе образуются малорастворимые в воде комплексы различного состава, выделяемые в виде порошков. Для них предположена полимерная структура, которая была подтверждена масс-спектрами. Проведение реакции в среде водного аммиака позволило получить кристаллические комплексы. Структура медного комплекса $[\text{Cu}(\text{oflo})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **4.9** определена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 4.3).

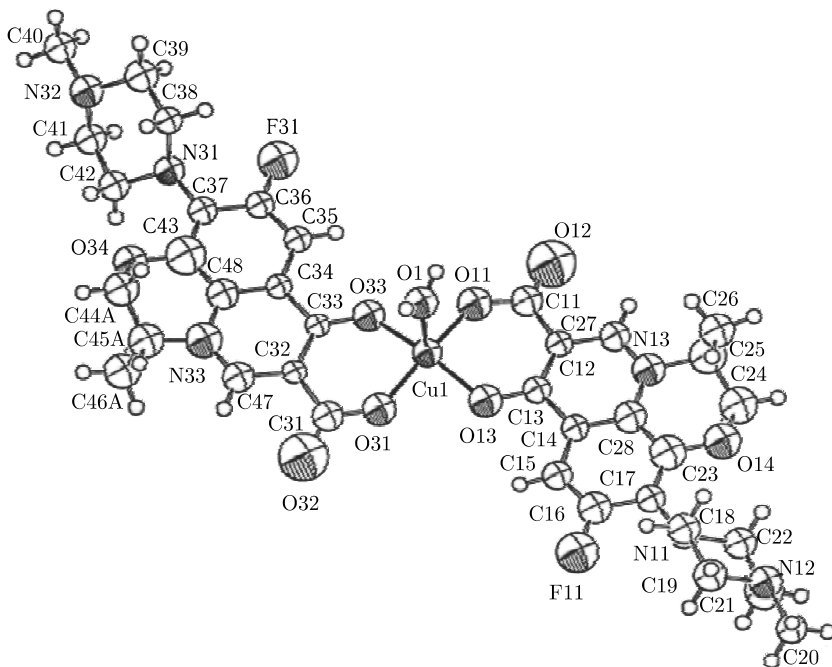


Рис. 4.3. Структура комплекса $[\text{Cu}(\text{oflo})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **4.9**

Координация вокруг атома меди — слабо искаженная квадратная пирамида с хелатным связыванием хинолона с металлом через

карбонильный атом кислорода [Cu(1)–O(33)=1,956(3) Å, Cu(1)–O(13)=1,943(3) Å] и один атом кислорода карбоксильной группы [Cu(1)–O(11)=1,911(3) Å, Cu(1)–O(31)=1,922(3) Å]. Дополнительно атом меди координирует молекулу воды [Cu(1)–O(1)=2,198(7) Å].

По реакции цiproфлораксина с нитратом меди в присутствии 2,2'-дипиридила получен смешанно-лигандный пятикоординированный комплекс состава [Cu(cf)(bipy)(Cl)_{0,7}(NO₃)_{0,3}]NO₃ · 2H₂O **4.10** [19]. Координационный узел меди — квадратная пирамида с двумя донорными атомами азота от дипиридила [Cu(1)–N(4)=1,977(3) Å, Cu(1)–N(5)=1,994(4) Å], с двумя атомами кислорода от цiproфлораксина [Cu(1)–O(1)=1,924(3) Å, Cu(1)–O(2)=1,920(3) Å] и с хлорид- или нитрат-анионом, занимающим пятое координационное место (рис. 4.4).

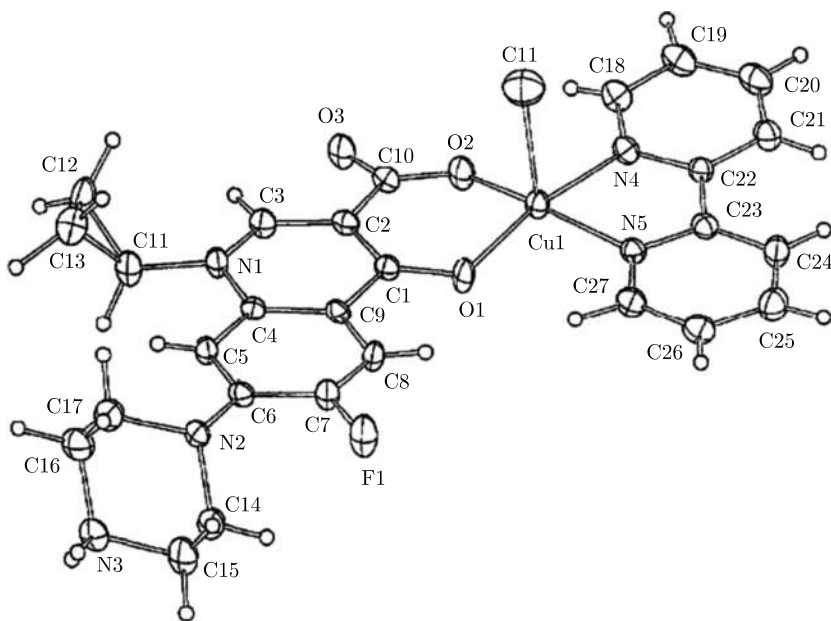


Рис. 4.4. Структура комплекса Cu(cf)(bipy)(Cl) **4.10**

Атом меди координирует цiproфлораксин через карбонильный и карбоксильный атомы кислорода с образованием шестичленного цикла. Между протонированным атомом азота пиперазина и карбоксильным атомом кислорода соседней молекулы формируется сильная межмолекулярная водородная связь (N··O 2,675 Å).

Два смешанно-лигандных медных комплекса с норфлораксацином и с 1,10-фенантролином составов [Cu(nf)(phen)(H₂O)](NO₃) · 3H₂O **4.11** и [Cu(nf)(phen)(NO₃)](NO₃) · 3H₂O **4.12** синтезированы и охарактеризованы (рентгеноструктурный анализ) в работе [16]. Структура

этих комплексов близка структуре комплекса меди **4.10** с цiproфлорксацином и дипиридилом. Вокруг атома меди — квадратно-пирамидальное окружение. В экваториальной плоскости ион металла связан с двумя атомами кислорода O(1) и O(3) от хинолонового лиганда и с двумя атомами азота от молекулы фенантролина. Аксиальное положение занято атомом кислорода молекулы воды в **4.11** или атомом кислорода нитрат-аниона в **4.12**.

Ряд разнолигандных комплексов меди с норфлоксацином и производными фенантролина (A) состава $[\text{Cu}(\text{nf})(\text{A})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ **4.13a–д** описан в работе [20]. Структура соединений подобна комплексам **4.10**, в аксиальном положении находится атом хлора. Исследована антибактериальная активность комплексов **4.13a–д** в отношении некоторых микроорганизмов и показано, что все они более активны по сравнению с норфлоксацином (табл. 4.1). Следует отметить, что отсутствие заместителей в положениях 2, 9 фенантролина ведет к увеличению активности.

Таблица 4.1

Активность норфлоксацина и комплексов **4.13a–д** (MIC, ммол/л)

Соединение	A	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
nf	—	2,50	2,50	4,10	3,80	2,80
4.13a	2,9-диметил-1,10-фенантролин	2,17	2,28	2,63	2,63	2,35
4.13б	2,9-диметил-4,7-дифенил-1,10-фенантролин	2,33	2,16	3,12	3,40	2,65
4.13в	4,5-диаза-флуорен-9-он	1,36	1,31	1,09	1,32	1,86
4.13г	1,10-фенантролин-5,6-дион	1,15	1,52	1,45	1,45	1,54
4.13д	5-нитро-1,10-фенантролин	1,32	1,32	1,16	1,20	1,50

Смешанно-лигандные комплексы меди получены и с другими фторхинолонами и не только со вторыми N,N-содержащими лигандами. Так, описана структура комплекса меди с норфлоксацином и трифенилфосфином состава $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{nf})]\text{ClO}_4$ **4.14** [10]. Медь связана с двумя атомами кислорода норфлоксацина $[\text{Cu}(1)-\text{O}(2)=2,0763(18) \text{ \AA}]$,

$\text{Cu}(1)-\text{O}(1) = 2,074(2) \text{ \AA}$] и с двумя атомами фосфора трифенилфосфинного лиганда [$\text{Cu}(1)-\text{P}(2) = 2,2389(8) \text{ \AA}$, $\text{Cu}(1)-\text{P}(4) = 2,2472(8) \text{ \AA}$]; координационный узел — искаженный тетраэдр.

Взаимодействие депротонированного энрофлоксацина (erx) с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в метаноле приводит к образованию нейтрального комплекса **4.15** состава $\text{Cu}(\text{erx})_2(\text{H}_2\text{O})$, а в присутствии фенантролина или бипиридина — к формированию нейтрального **4.16** или катионного **4.17** мооядерного комплекса [21]. Структура комплексов **4.16** и **4.17** определена методом РСА. В соединении **4.16** состава $[\text{Cu}(\text{erx})(\text{phen})\text{Cl}]$ атом меди пятикоординирован с искаженным квадратно-пирамидальным окружением. Два атома кислорода энрофлоксацина и два атома азота фенантролина лежат в базисной плоскости, атом хлора занимает вершинное положение, структура комплекса близка соединению **4.10** (рис. 4.4). В катионном комплексе **4.17** состава $[\text{Cu}(\text{erx})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}$ аналогичная геометрия и базисное окружение атома меди, но в вершине пирамиды находится молекула воды. Катион $[\text{Cu}(\text{erx})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]^+$ нейтрализован анионом хлора во внешней сфере, отстоящим от атома меди на $12,605(2) \text{ \AA}$.

В кристаллах две соседние молекулы комплексов **4.16** и **4.17** образуют димерную конфигурацию с относительно коротким расстоянием $\text{Cu}-\text{Cu}$ ($5,839(2) \text{ \AA}$ для **4.16** и $3,969(2) \text{ \AA}$ для **4.17**). В водных растворах по данным ЭПР эти комплексы также показывают димерные образования, но с различным соотношением димер–мономер, в большей степени димеры характерны для **4.16**.

Авторы [21] протестировали комплексы **4.15–4.17** в отношении трех различных микроорганизмов и показали, что лучшие результаты показал комплекс **4.15** ($\text{MIC} = 0,125 \text{ мкг/мл}$, для лиганда (erx) $\text{MIC} = 1,00 \text{ мкг/мл}$) против *E. coli* и *P. aeruginosa*.

В последующей статье те же авторы синтезировали комплекс $\text{Cu}(\text{II})$ с N-пропил-норфлоксацином (pr-nf) и 2,2'-бипиридином **4.18** [22]. Этот комплекс состава $[\text{Cu}(\text{pr-nf})(\text{bipy})\text{Cl}]$ по данным РСА также имеет пятикоординированный атом меди, геометрию несколько искаженной пирамиды с атомом хлора в вершине. В кристаллах наблюдается димерная ассоциация, аналогично комплексам **4.16** и **4.17**, а в растворе — равновесие димерных и мономерных структур. Изучение антимикробной активности комплекса **4.18** показало, что она значительно выше, чем у лиганда в отношении *E. coli* ($\text{MIC} = 0,25 \text{ мкг/мл}$, для pr-nf $\text{MIC} = 4,00 \text{ мкг/мл}$) и вдвое выше в отношении *S. aureus* ($\text{MIC} = 8 \text{ мкг/мл}$, для pr-nf $\text{MIC} = 16,00 \text{ мкг/мл}$).

Исследовано взаимодействие комплекса **4.18** с ДНК и противоопухолевая активность в отношении лейкемии *HL-60* и *K562*. Показано, что для комплекса характерно повышение концентрационно-зависимого антипролиферационного и зависимого от времени и концентрации некротического эффекта при специфических концентрациях как *HL-60*, так и *K562* лейкемии по сравнению с N-пропил-норфлоксацином.

Взаимодействием N-пропил-норфлоксацина (pg-nf) с хлоридом меди (II) и фенантролином в работе [23] получен комплекс **4.19** состава $[\text{Cu}(\text{pg-nf})(\text{phen})\text{Cl}]$, изоструктурный соединению **4.18**. Протестирована его антибактериальная активность: в отношении *P. aruginosa*, она оказалась значительно выше, чем у лиганда ($\text{MIC} = 0,25$ мкг/мл, для pg-nof $\text{MIC} = 4,00$ мкг/мл), вдвое выше в отношении *E. coli* ($\text{MIC} = 2$ мкг/мл, для pg-nof $\text{MIC} = 4,00$ мкг/мл) и сравнима с N-пропил-норфлоксацином в отношении *S. aureus*.

Изучена противоопухолевая активность комплекса **4.19** в отношении лейкемии *HL-60*, показано, что степень пролиферации и жизнеспособность клеток *HL-60* снижается после обработки комплексом. Исследована нуклеазная активность комплекса и сделан вывод, что это соединение может быть перспективным инструментом в химиотерапии опухоли.

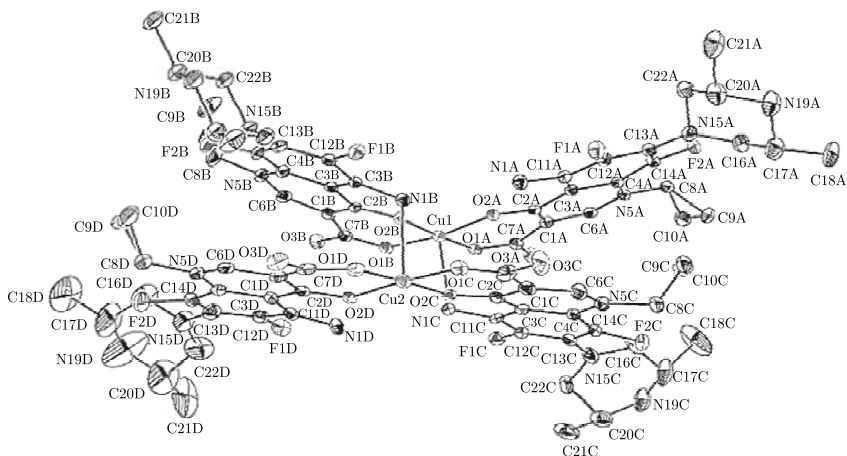
Синтезированы разнолигандные комплексы $\text{Cu}(\text{II})$ с офлоксацином, левофлоксацином и 1,10-фенантролином **4.20**, **4.21** соответственно [24]. Выявлена повышенная антибактериальная активность комплексов в сравнении с лигандами; показано, что активность в отношении грамотрицательных бактерий больше, чем в отношении грамположительных, причем комплекс левофлоксацина **4.21** более активен. Кроме того, комплексы проявляют высокую противоопухолевую активность в отношении лейкемии *HL-60*. При концентрации комплекса 10^{-4} – 10^{-5} М/л процент ингибирования 98–99, и в этом случае комплекс **4.21** более активен.

Новые димерные комплексы $\text{Cu}(\text{II})$ со спарфлоксацином (sflx) состава $\text{Cu}_2(\text{sflx})_2$ **4.22** и моноядерные разнолигандные, включающие 2,2'-бипиридин (**4.23**), фенантролин (**4.24**) и 4,5-диазафлуорен-9-он (**4.25**), синтезированы и исследованы в работе [25]. По данным РСА в комплексе **4.22** каждый металлохелатный узел имеет геометрию почти идеальной квадратной пирамиды (рис. 4.5).

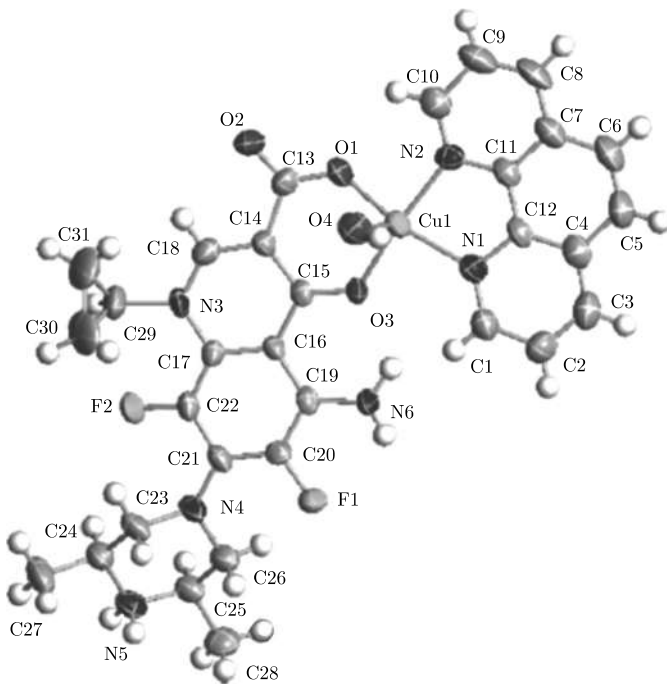
Каждый атом меди координирован четырьмя атомами кислорода двух молекул спарфлоксацина в базисной плоскости и атомом азота аминогруппы смежной молекулы лиганда в вершине. Длины связей $\text{Cu}-\text{O}$ с карбонильными атомами кислорода для $\text{Cu}(1)$ равны 1,939(3) и 1,928(3) Å, что находится в согласии со значениями для подобных соединений с квадратно-пирамидальной геометрией. Аксиальные длины связей 2,463(4) Å и 2,518(4) Å для $\text{Cu}(1)$ и $\text{Cu}(2)$ соответственно.

Димерный комплекс **4.22** является первым примером, в котором вершину пирамиды занимает атом азота, в других случаях это были атомы кислорода, хлора или фтора. Карбоксилатные кислороды двух молекул спарфлоксацина связаны с атомом меди в *цис*-конформации, хотя обычное расположение их в подобных комплексах — *транс*.

Из разнолигандных комплексов получены данные РСА для соединения **4.24** состава $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{sflx})\text{H}_2\text{O}]$ (рис. 4.6). В этом случае атом азота аминогруппы не участвует в координации меди, в вершине

Рис. 4.5. Структура комплекса $\text{Cu}_2(\text{sflx})_2$ **4.22**

находится атом кислорода воды, аминогруппа связана с молекулами воды водородными связями.

Рис. 4.6. Структура комплекса $\text{Cu}(\text{phen})(\text{sflx})\text{H}_2\text{O}$ **4.24**

Авторы [25] исследовали антипролиферационный эффект синтезированных комплексов **4.22–4.25** в сравнении с исходным спарфлоксацином в отношении гормон-независимой линии клеток *BT20* (рак груди). Показано, что связывание спарфлоксацина медью в виде димерного комплекса **4.22** приводит к примерно десятикратному уменьшению ингибирующей концентрации, при которой наблюдается 50 %-я гибель клеток (IC_{50} , мкМ) (рис. 4.7). Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что биологическая активность хинолонов во многом обусловлена их способностью к металлохелатированию.

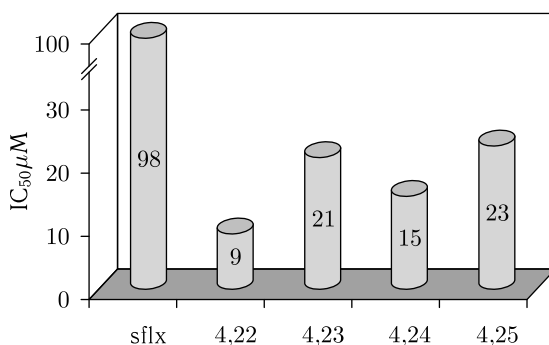
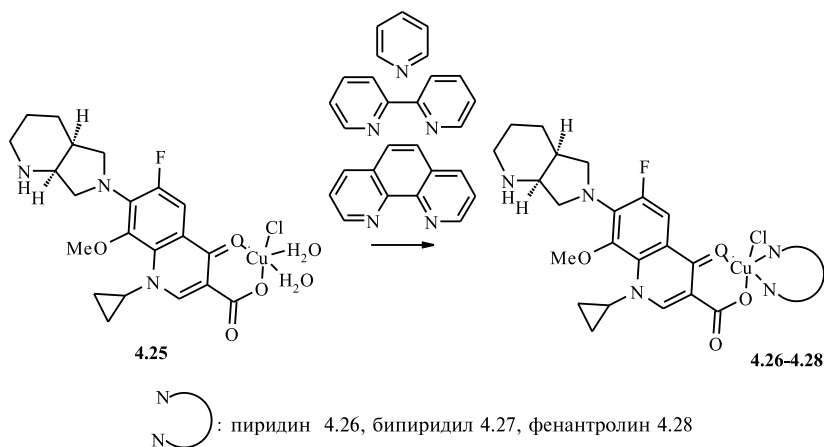


Рис. 4.7. Активность спарфлоксацина и его комплексов с Cu(II) в отношении опухолевых клеток *BT20* (рак груди)

Синтезирован комплекс Cu(II) с моксифлоксацином (мох) **4.26** и его аддукты с азотсодержащими лигандами **4.26–4.29** (схема 4.1) [26].

Схема 4.1



Все соединения, включая и моксифлоксацин, протестированы на антипролиферационную активность в отношении некоторых линий клеток рака груди (гормон-зависимых *MCF-7* и *T47D* и гормон-независимых *MDA-MB-231* и *BT-20*). Результаты исследований показали, что исходный моксифлоксацин не проявляет активность, а его комплексы ингибируют рост клеток опухоли, но в различной степени (табл. 4.2). Так, клетки *BT-20* более чувствительны к соединениям **4.26**, **4.27**, а комплексы **4.28**, **4.29** оказывают значительный эффект на все линии, кроме *MCF-7*. Наибольшую активность проявил комплекс **4.29** в отношении линии клеток *T47D* и *MDA-MB-231*. Следует также отметить, что лиганд и комплексы практически не оказывают влияния на неопухолевые клетки (*MCF-10A*).

Таблица 4.2

Активность моксифлоксацина и его комплексов с Cu(II) в отношении некоторых опухолевых клеток (рак груди) (значения IC₅₀, мкМ)

Соединение	Линии клеток				
	<i>MCF-10A</i>	<i>MCF-7</i>	<i>T47D</i>	<i>MDA-MB-231</i>	<i>BT-20</i>
МОХ	—	—	—	—	—
4.26	—	24,2 ± 2,3	7,6 ± 0,3	7,1 ± 0,2	2,0 ± 0,1
4.27	—	18,4 ± 1,9	19,5 ± 1,2	20 ± 1,1	3,4 ± 0,2
4.28	—	16,7 ± 2,2	7,4 ± 0,2	5,8 ± 0,4	4,0 ± 0,3
4.29	—	18,1 ± 2,6	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,3	4,9 ± 0,2

Синтезирован первый металлохелат фторхинолона в условиях гидротермальной реакции в присутствии *L*-гистидина, который играет роль восстановителя металла [27]. Взаимодействие ципрофлоксацина, хлорида меди(II) и гистидина в соотношении 1:1:1 выделен комплекс состава [Cu^{II}(cfH)₂(Cu^ICl₂)₂], содержащий Cu(II) и Cu(I). Две молекулы лиганда координируют центральный Cu(II) и два почти планарных аниона [Cu(I)Cl₂][−]. Оба металла связаны двумя мостиками (через хлор и атом кислорода ципрофлоксацина). Следует отметить, что в отсутствии *L*-гистидина выделен комплекс состава [Cu(cf)₂Cl₂].

Комплексы Fe(III)

На основе норфлоксацина получен комплекс с железом(III) состава [Fe(nf)₂(H₂O)₂]Cl₃·6H₂O (**4.30**) [28]. Исходя из данных ИК-, электронной, ПМР-спектроскопии авторы предположили, что атом металла координирует норфлоксацин только через атомы кислорода карбоксильной группы с образованием октаэдрической структуры. К сожалению, предполагаемая авторами структура не подтверждена рентгеноструктурным анализом. Отметим, что растворимость комплекса

норфлоксацина выше, чем свободного фторхинолона, как в воде, так и в этаноле. В исследованиях *in vitro* комплекс **4.30** показал более высокую активность, чем норфлоксацин, по отношению к бактериям *E. coli* и *B. dysenteriae*.

В работе [29] для комплекса норфлоксацина с Fe(III) состава $[\text{Fe}(\text{nf})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ была предложена структура с координацией лиганда как через карбоксильную группу, так и через кетогруппу. Однако строгое доказательство структуры и в этом случае отсутствует.

Взаимодействие метанольного раствора депротонированного N-пропилнорфлоксацина с хлоридом Fe(III) при кипячении в течение двух часов приводит к получению комплекса состава $\text{Fe}(\text{pr-nf})_3$ (**4.31**) [30]. На основании спектральных данных (ИК-, электронная, ЭПР-спектроскопия) и молекулярного моделирования предложена структура со слабо искаженной октаэдрической геометрией металлохелатного узла и высокоспиновым состоянием железа. ЭПР-спектр в ДМФ при 12 К показывает сигнал с $g \sim 4,3$, характерный для высокоспинового Fe^{3+} иона. В отношении трех различных микроорганизмов (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) комплекс **4.31** проявил сравнимую с лигандом или меньшую антибактериальную активность.

Авторами [31] получен смешанно-лигандный комплекс железа(III) с ципрофлоксацином и нитрилтриацетатом (nta) в качестве дополнительного лиганда состава $[\text{Fe}(\text{cf})(\text{nta})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ (**4.32**). По данным рентгеноструктурного анализа ион железа координирует ципрофлоксациновый лиганд через атомы кислорода карбоксильной группы $[\text{Fe}(1)-\text{O}(2)=1,97(1) \text{ \AA}]$ и кетогруппы $[\text{Fe}(1)-\text{O}(1)=1,942(8) \text{ \AA}]$ с образованием шестичленного цикла. Оставшиеся четыре координационных места заняты атомом азота и тремя атомами кислорода нитрилтриацетата $[\text{Fe}(1)-\text{O}(4)=2,037(9) \text{ \AA}, \text{Fe}(1)-\text{O}(6)=1,969(9) \text{ \AA}, \text{Fe}(1)-\text{O}(8)=1,983(9) \text{ \AA}, \text{Fe}(1)-\text{N}(4)=2,21(1) \text{ \AA}]$ (рис. 4.8). Пиперазинное кольцо ципрофлоксацина протонировано.

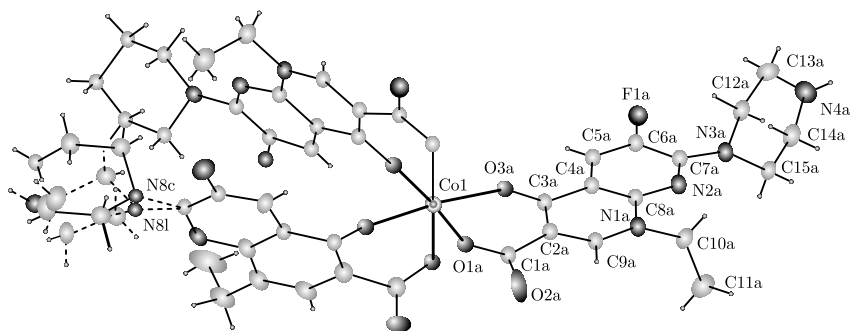
Исследована реакция норфлоксацина и ципрофлоксацина с перхлоратами Fe(II) и Fe(III) [32]. В зависимости от соотношения металл : лиганд выделены комплексы состава 1:1, 1:2, 1:3.

Комплексы Co(II)

В работе [28] синтезирован комплекс Co(II) с норфлоксацином состава $[\text{Co}(\text{nf})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**4.33**). По данным ИК-, электронной, ПМР-спектроскопии сделано предположение, что кобальт координирует норфлоксацин только через атомы кислорода карбоксильной группы с образованием октаэдрической структуры.

Аналогичного состава комплекс Co(II) получен и с N-пропилнорфлоксацином, по антибактериальной активности он уступает исходному лиганду [30].

Описано несколько комплексов кобальта(II) с эноксацином (ex) [14]. Соединения синтезировали взаимодействием соли

Рис. 4.9. Структура комплекса $[\text{Co}(\text{ex})_2\text{ex}]\text{Cl} \cdot 2\text{CH}_3\text{OH} \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ **4.34**

В структурах соединений **4.35–4.37**, **4.39** по значениям магнитных моментов (от 4,84 до 5,08 μB) и наличию в спектрах диффузного рассеяния полос при 8200 и 19000 cm^{-1} установлено присутствие высокоспинового иона $\text{Co}(\text{II})$ с октаэдрической конфигурацией координационного узла.

На большой группе микроорганизмов изучена антимикробная активность эноксазина и его комплексов **4.36** и **4.37** (табл. 4.3) [14]. Для сравнения приведен комплекс ципрофлоксацина с медью **4.4**. Все соединения более активны в отношении грамотрицательных бактерий. Активность металлокомплексов или сравнима с таковой для исходного хинолона или несколько больше для комплекса меди, а для комплексов кобальта ниже. Следует отметить, что в ряде случаев комплекс **4.37** более активен, чем **4.36**, но в целом комплексы кобальта менее активны по сравнению с комплексом меди.

Таблица 4.3

Активность некоторых фторхинолонов и комплексов
с $\text{Cu}(\text{II})$ **4.4** и $\text{Co}(\text{II})$ **4.36**, **4.37** (MIC, мкг/мл)

Микроорганизм	Ципрофлоксацина хлоргидрат	4.4	Эноксазин	4.36	4.37
<i>S. aureus</i> ATCC25923	1	0,5	1	2	1
<i>S. aureus</i> ATCC29213	0,5	0,5	1	2	1
<i>B. subtilis</i> ATCC1904E	0,12	0,12	0,25	0,5	0,5
<i>B. pumilus</i>	1	0,5	2	4	2
<i>E. coli</i> ATCC25922	0,03	0,03	0,12	0,25	0,25
<i>Aeromonas</i> spp. AE-14	0,008	0,008	0,06	0,06	0,06

Синтезирован комплекс Co(II) с офлоксацином состава $[\text{Co}(\text{oflo})_2(\text{MeOH})_2] \cdot 4\text{MeOH}$ **4.40**, структура определена методом РСА (рис. 4.10) [33]. В отличие от комплекса эноксазина с Co(II) (**4.34**) в соединении **4.40** кобальт координирует только с двумя молекулами лиганда, находящимися в экваториальном положении. Аксиальные положения (*trans*) заняты атомами кислорода молекул метанола, связи $\text{Co}-\text{O}(\text{ак})$ длиннее, чем связи $\text{Co}-\text{O}(\text{эк})$ (2,113, 2,024 и 2,033 Å соответственно). Значение магнитного момента (5,01 $\mu_{\text{Б}}$) свидетельствует о высокоспиновом состоянии Co(II) в октаэдре.

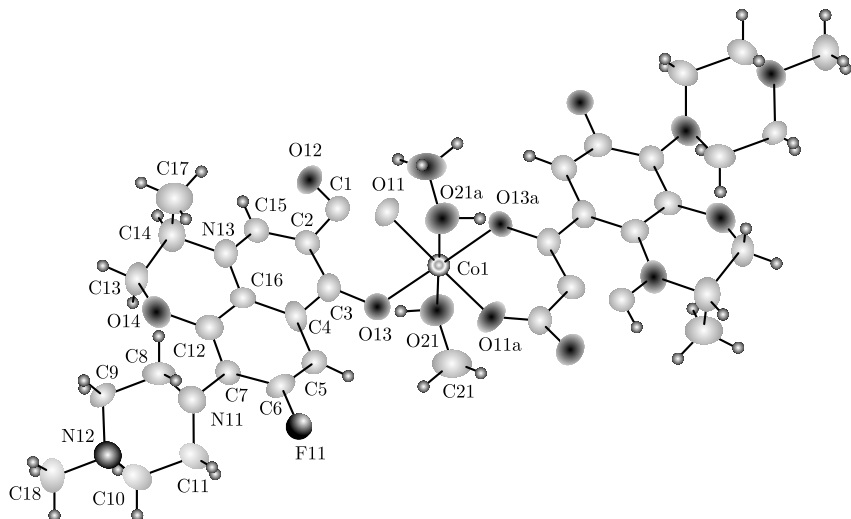


Рис. 4.10. Структура комплекса $[\text{Co}(\text{oflo})_2(\text{MeOH})_2] \cdot 4\text{MeOH}$ **4.40**

С цiproфloxацином Co(II) образует комплекс состава $[\text{Co}(\text{cf})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ **4.41** [34]. По данным РСА комплекс имеет такую же структуру, что и **4.40**, но в аксиальных положениях находятся молекулы воды. Изучена активность комплекса **4.41** в отношении некоторых видов микроорганизмов (данные приведены в разделе о комплексах Zn и Cd).

Смешанно-лигандный комплекс Co(II) с цiproфloxацином и 1,3-бенздикарбоксилатом (1,3-bdc) **4.42** описан в [35]. Водный раствор эквимолярной смеси двух лигандов и ацетата кобальта нагревали в автоклаве при 110 °С в течение 96 ч. Полученный комплекс состоит из асимметричных фрагментов состава $[\text{Co}(\text{cf})(1,3\text{-bdc})]$. Кобальт(II) находится в октаэдрическом окружении, координируется двумя атомами кислорода молекулы цiproфloxацина и четырьмя атомами кислорода от трех 1,3-бенздикарбоксилатов (1D-цепи). Комплекс **4.42** изоструктурен соединению Mn(II) с этими же лигандами, структура которого представлена ниже [35].

Если гидротермальную реакцию ципрофлоксацина и соли кобальта проводили при pH примерно 11–12, был получен 2D-комплекс $[\text{Co}(\text{cf})_2] \cdot 2,5 \text{ H}_2\text{O}$, также изоструктурный комплексу $\text{Mn}(\text{II})$ [35].

Комплексы $\text{Mn}(\text{II})$

Синтез комплекса $\text{Mn}(\text{II})$ с N-пропилнорфлоксацином **4.43** приведен в [30] наряду с комплексами других металлов. Состав $[\text{Mn}(\text{pg-pf})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и структуру исследовали спектральными методами (ИК-, электронная, ЭПР-спектроскопия). ЭПР-спектр комплекса **4.43** состоит из 6 линий со значением $g \sim 2,0$, типичный для моноядерного Mn^{2+} ($S = 5/2$). N-Пропилнорфлоксацин в комплексе выступает как бидентатный депротонированный лиганд, координирующий атом марганца через карбонильный и карбоксильный атомы кислорода. Шестикоординационный узел имеет слабо искаженную октаэдрическую геометрию.

В условиях гидротермальной реакции из гидрохлорида ципрофлоксацина, ацетата $\text{Mn}(\text{II})$ и 1,3-бензендикарбоксилата синтезирован комплекс **4.44**, состоящий из фрагментов состава $[\text{Mn}(\text{cf})(1,3\text{-bdc})]$ [35]. Лиганды и условия подобраны авторами таким образом, чтобы получить металлокомплексы, способные создавать многомерные структуры.

По данным РСА каждый $\text{Mn}(\text{II})$ в комплексе **4.44** имеет искаженно октаэдрическое окружение, координирован двумя атомами кислорода одной молекулы ципрофлоксацина и четырьмя атомами кислорода от трех различных карбоксилатных групп трех 1,3-bdc (1D-цепи) (рис. 4.11). Средняя длина связи $\text{Mn}-\text{O}$ составляет 2,1991 Å.

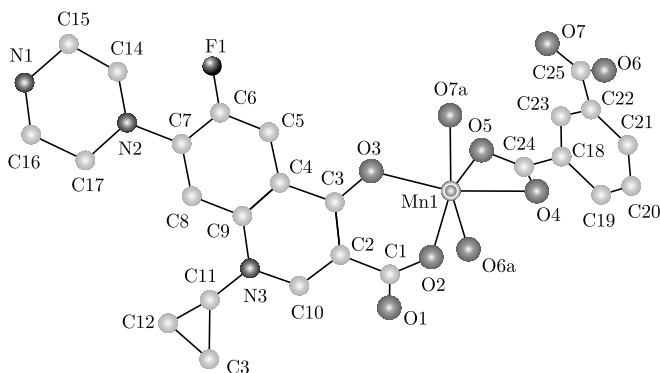
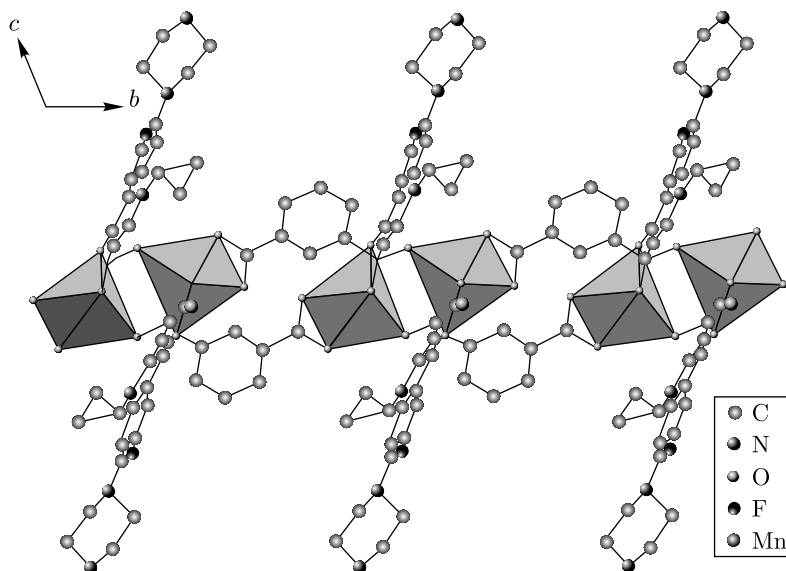
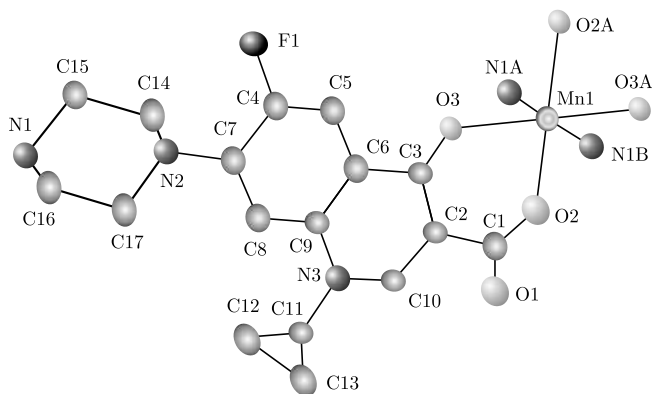


Рис. 4.11. Координационное окружение $\text{Mn}(\text{II})$ в комплексе **4.44**

1,3-Бензендикарбоксилатный лиганд участвует в комплексе либо как хелатирующая группа, либо как мостиковая, которая связывает два иона марганца в димер (рис. 4.12). Цепи димеров далее за счет водородных связей $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$ и $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$ упаковываются в 3D-супрамoleкулярные структуры [35].

Рис. 4.12. Структура 1D двойной цепи в комплексе **4.44**

Гидротермальная реакция ципрофлоксацина с ацетатом Mn(II) в основных условиях (pH 11,5) привела к образованию 2D-комплекса $[\text{Mn}(\text{cf})_2] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ **4.45** [35]. В кристаллической структуре **4.45** каждая независимая кристаллографическая единица содержит 0,5 атома Mn(II) , 1 лиганд ципрофлоксацина и 1,25 молекулы воды (из решетки) (рис. 4.13).

Рис. 4.13. Координационное окружение Mn(II) в комплексе **4.45**

В октаэдрической координации каждого $Mn(II)$ участвуют четыре атома кислорода от двух разных лигандов цiproфлорксацина в экваториальном положении ($Mn-O_{\text{кето}} = 2,1449(16)$ и $Mn-O_{\text{карбоксил}} = 2,1562(13)$ Å) и два атома азота пиперазиновых фрагментов в аксиальных положениях ($Mn-N = 2,3465(15)$ Å). В результате цiproфлорксацин выполняет роль мостика между двумя атомами металла и кристаллическая структура представлена двумерной решеткой (рис. 4.14). Авторы [35] отмечают, что такой способ координации является первым примером в металлокомплексах цiproфлорксацина.

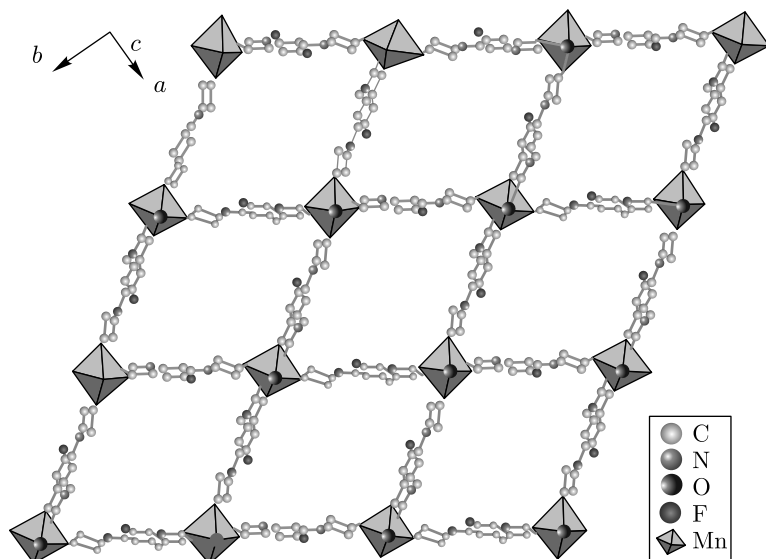


Рис. 4.14. Структура 2D комплекса **4.45**

Комплексы $Zn(II)$, $Cd(II)$, $Ni(II)$

Цинк играет важную роль в различных биологических системах, участвует в ряде клеточных процессов, в том числе в регулировании метаболизма клеток. Синтезированы и изучены комплексы цинка со многими лекарственными препаратами, часто они используются для лечения, например болезни Альцгеймера, как антиконвульсанты, антидиабетики, противовоспалительные или противомикробные препараты. Кроме того, комплексы цинка зачастую обладают люминесцентными свойствами и могут использоваться для контроля прохождения лекарственного препарата. Понятно, что практический интерес представляли и комплексы цинка с фторхинолонами.

Так, описаны комплексы $Zn(II)$ с норфлорксацином [11], два из них состава $[Zn(nf)_2] \cdot 4H_2O$ **4.46** и $[Zn(H_2O)_2(nf)_2](NO_3)_2$ **4.47** получены

гидротермальным синтезом. По данным рентгеноструктурного анализа в соединении **4.46** два анионных лиганда координированы атомом металла через карбонильный атом кислорода [$Zn(1)-O(3) = 2,095(3) \text{ \AA}$] и один карбоксилатный атом кислорода [$Zn(1)-O(2) = 2,070(3) \text{ \AA}$] (рис. 4.15).

Два атома азота пиперазиновых колец занимают аксиальные положения [$Zn(1)-N(1A) = 2,253(3) \text{ \AA}$], в результате образуется 2D-плоская решетка с наноразмерной гидрофобной трубчатой полостью. Такая структура может представлять интерес для химии соединений типа «гость-хозяин».

В комплексе **4.47** хелатное связывание иона цинка кислородными атомами хинолона осуществляется подобно связыванию, реализуемому в соединении **4.46**, но аксиальные положения заняты двумя молекулами воды. Исследователи полагают, что в нейтральной или слабоосновной среде атом азота пиперазинового кольца может принимать участие в координации, в то время как в слабокислой среде этот атом азота протонируется и теряет способность координироваться металлом.

Оба комплекса **4.46** и **4.47** проявляют интенсивную синюю флуоресценцию, что может быть использовано в практике создания материала для светодиодов с синим свечением. Кроме того, комплекс **4.46** благодаря 2D-полимерной структуре термически стабилен и практически не растворяется в обычных растворителях.

С N-пропил-норфлоксацином синтезированы комплексы состава $[M(pr-nf)_2(H_2O)_2]$, где $M = Zn$ (**4.48**), Cd (**4.49**), Ni (**4.50**) [30]. Структура исследована спектральными методами (ИК-, электронная, ПМР-спектроскопия), показано, что шестикoordинационный узел в **4.48–4.50** имеет слабо искаженную октаэдрическую геометрию. Комплексы проявляют более слабую по сравнению со свободным N-пропил-норфлоксацином антимикробную активность в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

С офлоксацином получены комплексы $Ni(II)$ [18] и $Zn(II)$ [33]. Состав и структура последнего $[Zn(oflo)_2] \cdot 4H_2O$ **4.51** по данным ЯМР 1H и ^{13}C практически не отличается от комплекса $Co(II)$ с офлоксацином **4.40**, для которого выполнен РСА.

Взаимодействием водных растворов хлоридов $Zn(II)$ и $Cd(II)$ с водным раствором гидрохлорида ципрофлоксацина при комнатной температуре синтезированы и охарактеризованы комплексы состава $[Zn(cf)_2(H_2O)_2] \cdot 8H_2O$ **4.52** и $[Cd(Hcf)_2(Cl)_2] \cdot 4H_2O$ **4.53** [34]. Методом РСА определена их структура. В обоих случаях металл имеет октаэдрическое окружение с координационным узлом $[ZnO_6]$ для **4.52** и $[CdO_4Cl_2]$ для **4.53**. Но в комплексе цинка лиганд находится в анионной форме, а в комплексе кадмия — в цвиттер-ионной (протонирован по атому азота пиперазина), аксиальные положения в **4.53** занимают ионы хлора. Длины связей в **4.52** $Zn-O_{\text{кет}} = 1,983(16)–2,032(13)$ и $Zn-O_{\text{карбоксил}} = 2,013(17)–2,030(16) \text{ \AA}$. Оба комплекса изоструктурны

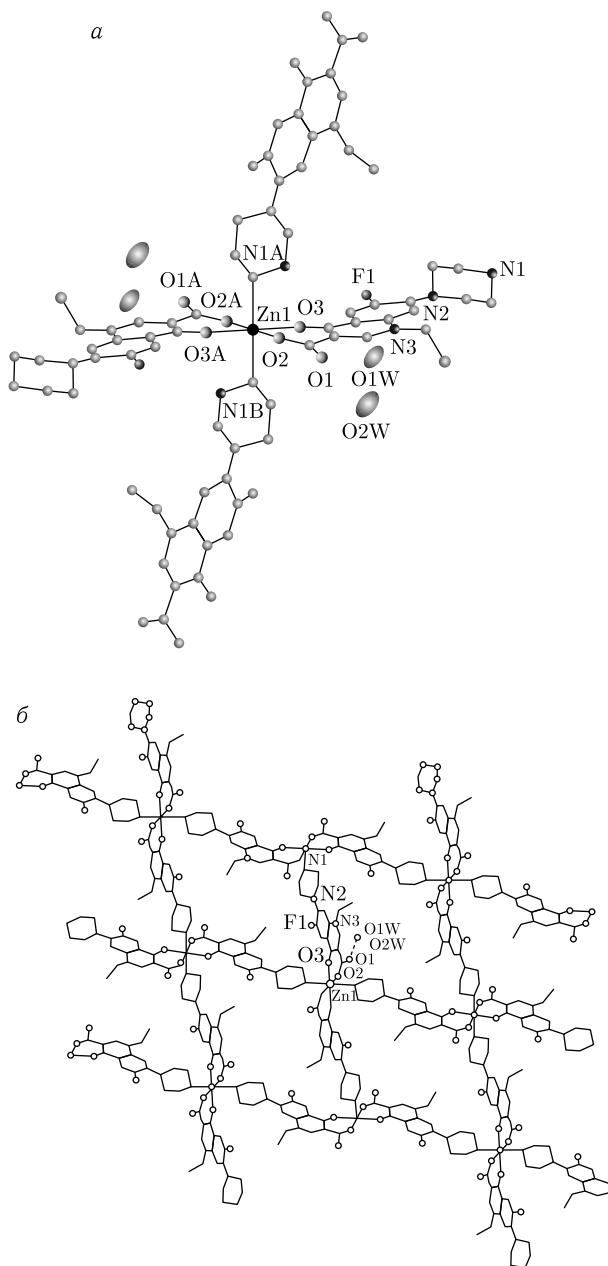


Рис. 4.15. Структура комплекса $[\text{Zn}(\text{nf})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ **4.46** (*a*) и упаковка в кристалле (*б*)

комплексу Co(II) с ципрофлоксацином (**4.41**), полученному в этих же условиях.

Взаимодействие гидрохлорида ципрофлоксацина с солями Ni(II) и Cu(II) в присутствии щелочи привело к получению комплексов состава $[M(cf)_2] \cdot xH_2O$ где $M = Ni$ **4.54**, Cu **4.55** [34].

Изучена антимикробная активность комплексов ципрофлоксацина с Co (**4.41**), Zn (**4.52**), Ni (**4.54**), Cu (**4.55**) в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [34]. Выборочные данные в сравнении с ципрофлоксацином приведены в табл. 4.4. В большинстве случаев металлокомплексы проявляют активность, сравнимую с лигандом, либо выше, наиболее активен комплекс меди **4.55**.

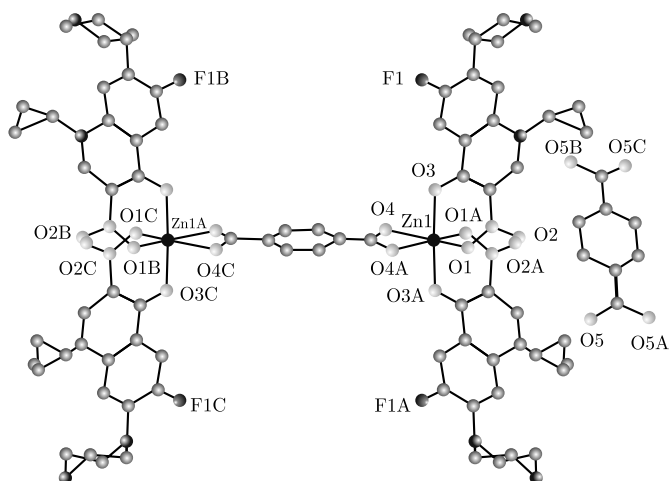
Таблица 4.4

Активность комплексов ципрофлоксацина **4.52**, **4.54**, **4.55**
и **4.41** (MIC, мкг/мл)

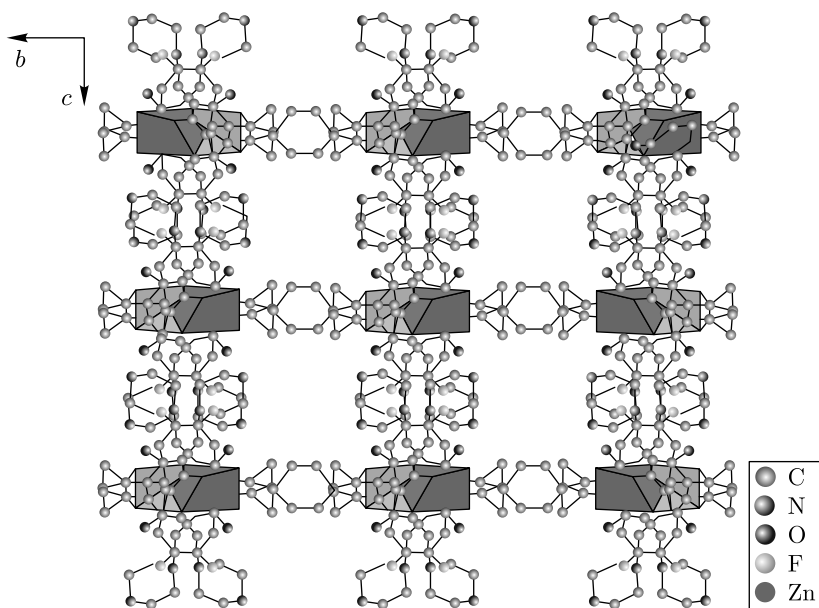
Микроорганизм	Ципро- флоксацин	4.41	4.52	4.54	4.55
<i>S. aureus</i> ATCC25923	0,25	0,25	0,25	0,5	0,25
<i>S. epidermis</i> ATCC12228	0,12	0,06	0,12	0,12	0,06
<i>B. subtilis</i> ATCC1904E	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03
<i>E. coli</i> ATCC25922	0,016	0,004	0,004	0,12	0,004
<i>Salmonella typhim.</i> ATCC13311	0,016	0,008	0,016	0,016	0,008
<i>Aeromonas spp.</i> AE-40	0,016	0,25	0,25	0,12	0,001

Разнолигандные комплексные соединения цинка (II) и кадмия (II) с ципрофлоксацином и поликарбоксилатным лигандом описаны в [35]. С 1,3-бензендикарбоксилатом (второй лиганд) в условиях гидротермальной реакции Zn(II) образует комплекс состава $[Zn(cf)(1,3-bdc)]$ **4.56**, изоструктурный комплексу Mn(II) **4.44** такого же состава.

С 1,4-бензендикарбоксилатом и ципрофлоксацином комплекс Zn(II), полученный в этих же условиях, имеет другой состав $[Zn_2(cfH)_4(1,4-bdc)](1,4-bdc) \cdot 13H_2O$ **4.57**. По данным РСА структура **4.57** включает пару катионов $[Zn(cfH)_2]^{2+}$, связанных 1,4-бензендикарбоксилатом в биядерные фрагменты (рис. 4.16). Ион цинка находится в центре октаэдра и координирован четырьмя атомами кислорода двух молекул ципрофлоксацина и двумя атомами кислорода одной хелатирующей группы 1,4-бензендикарбоксилата. Длины связей Zn–O лежат в пределах 2,014(4)–2,208(4) Å, углы O–Zn–O меняются от 58,9(2) до 176,6(2)°. Два типа супрамолекулярных взаимодействий имеют место в структуре **4.57** — водородные связи и ароматические π - π стекинговые взаимодействия.

Рис. 4.16. Координационное окружение Zn(II) в комплексе **4.57**

Архитектура комплекса **4.57** может быть описана как супрамолекулярная 3D-сеть типа «гость–хозяин» (рис. 4.17).

Рис. 4.17. Супрамолекулярная структура комплекса **4.57**

Для синтеза комплекса Cd(II) в качестве второго лиганда был использован 3,3',4,4'-бензофенонтетракарбоксилат (bptc) [35]. Полученный комплекс имел состав $[\text{Cd}_2(\text{cf})_2(\text{bptc})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ **4.58**. По данным РСА каждый атом кадмия в асимметричном фрагменте имеет октаэдрическое окружение, координирован тремя атомами кислорода двух молекул цiproфлоксацина, двумя атомами кислорода одного bptc-лиганда и атомом кислорода молекулы воды (рис. 4.18). Длины связей Cd–O лежат в пределах 2,216(3)–2,398(3) Å, углы O–Cd–O меняются от 75,16(11) до 174,4(2)°.

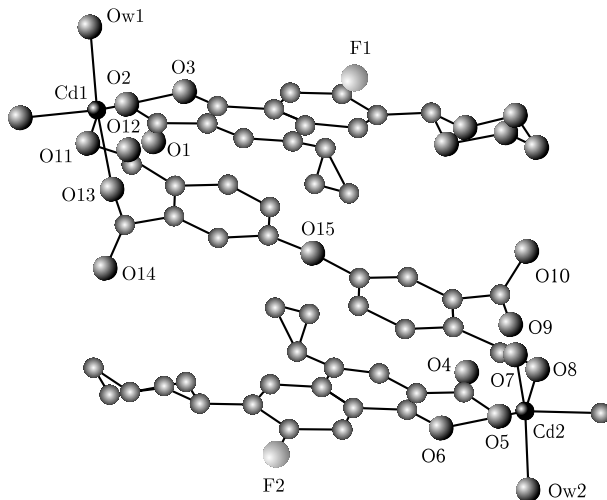


Рис. 4.18. Координационное окружение Cd(II) в комплексе **4.58**

Фрагменты упаковываются в гибридные 1D-цепи (рис. 4.19) и далее в 3D супрамолекулярную сеть типа «гость–хозяин».

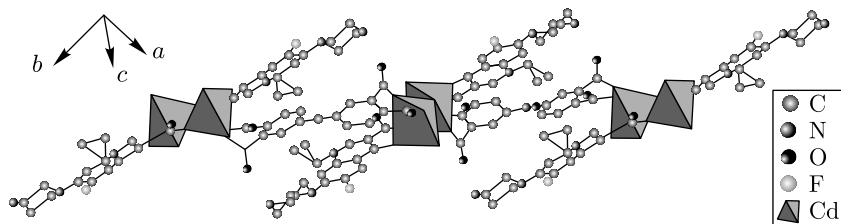


Рис. 4.19. Структура 1D цепи комплекса **4.58**

Гидротермальная реакция цiproфлоксацина с ацетатом Zn(II) или Cd(II) в основных условиях (pH 11,5) привела к образованию 2D-комплексов состава $[\text{M}(\text{cf})_2] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Zn}$ (**4.59**), Cd (**4.60**)), которые изоструктурны комплексу Mn **4.45** (см. рис. 4.14) [35].

Комплексы Zn **4.56**, **4.57**, **4.59** и Cd **4.60** в твердом состоянии при комнатной температуре проявляют интенсивную люминесценцию с максимумом эмиссии в области 420–430 нм и представляют интерес для получения фотоактивных материалов, поскольку термически стабильны и нерастворимы в обычных растворителях [35].

Синтезированы комплексы Zn(II) с энрофлоксаином (erx) состава $[\text{Zn}(\text{erx})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ **4.61** [36] и разнолигандные со вторым N-донорным лигандом — пиридином состава $[\text{Zn}(\text{erx})_2(\text{py})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O} \cdot \text{MeOH}$ **4.62** [37], фенантролином состава $[\text{Zn}(\text{erx})_2(\text{phen})] \cdot 4\text{MeOH}$ **4.63** или бипиридином $[\text{Zn}(\text{erx})_2(\text{bipy})]$ **4.64** [36]. Структуры комплексов **4.62–4.64** определены методом PCA (рис. 4.20, 4.21).

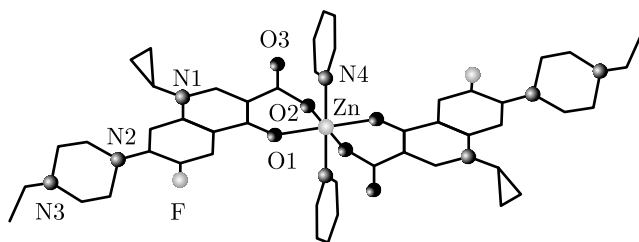


Рис. 4.20. Структура комплекса **4.62**

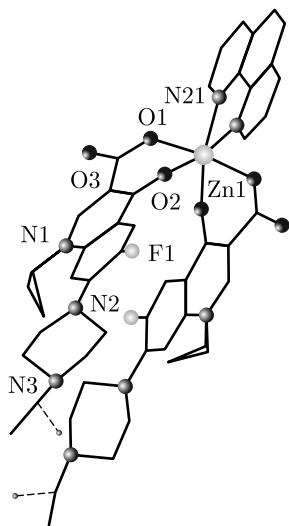


Рис. 4.21. Структура комплекса **4.63**

Комплексы **4.62**, **4.63** характеризуются одинаковой октаэдрической геометрией координационного узла, но разным пространственным расположением лигандов. Структуры комплексов **4.63** и **4.64** однотипны.

Спектральными методами (УФ и флуоресценция) изучена способность комплексов **4.62–4.64** связываться с ДНК, рассчитаны константы связывания.

Комплексы *Mg(II)*, *Ca(II)*, *Ba(II)*, *Sr(II)*

Ион магния является очень распространенным в биологических системах, он играет важную роль и в действии хинолонов. Ряд работ посвящен синтезу и изучению биологического действия комплексов *Mg(II)*, *Ca(II)* и других металлов этой группы с наиболее известными представителями фторхинолонов.

Так, гидротермальной реакцией норфлоксацина с хлоридами магния и кальция были получены два димера $[\text{Mg}_2(\text{H}_2\text{O})_6(\text{nf})_2]\text{Cl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ **4.65** и $[\text{Ca}_2(\text{Cl})(\text{nf})_6]\text{Cl}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ **4.66** [9]. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, комплекс **4.65** может быть описан как димер 2:2, в котором два иона магния связаны с двумя атомами кислорода карбоксильных групп двух молекул лиганда с образованием четырехчленного цикла $[\text{Mg}(1)\text{O}(2)\text{Mg}(1\text{A})\text{O}(2\text{A})]$ (рис. 4.22). Каждый ион *Mg(II)* имеет октаэдрическое окружение, реализуемое при участии карбонильного $[\text{Mg}(1)-\text{O}_{\text{кет}} = 1,997(2) \text{ \AA}]$ и карбоксильного $[\text{Mg}(1)-\text{O}_{\text{карбоксил}} = 2,084(2) \text{ \AA}]$ атомов кислорода с формированием стабильного шестичленного цикла. Карбоксильная группа в этом случае может быть рассмотрена как монодентатный лиганд мостикового типа. Такая неожиданная структура отличается от предложенных ранее для хинолоновых комплексов *Mg(II)*, хотя и высказывались предположения о наличии димеров.

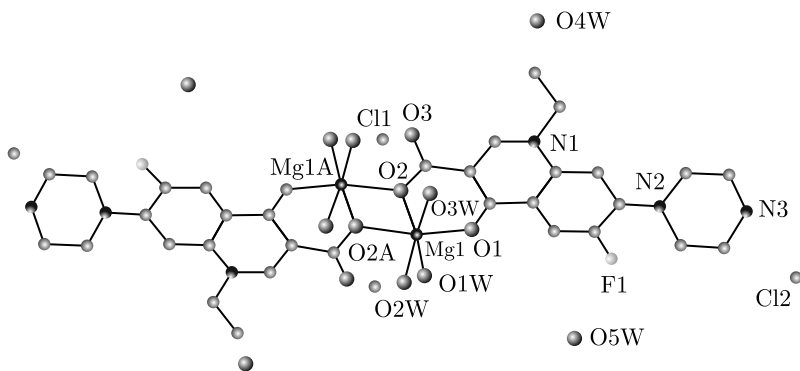


Рис. 4.22. Структура комплекса $[\text{Mg}_2(\text{H}_2\text{O})_6(\text{nf})_2]\text{Cl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ **4.65**

Комплекс кальция **4.66** — тоже димер, но мостиковым лигандом является хлорид-ион (рис. 4.23). Координационная геометрия вокруг каждого иона *Ca(II)* может быть описана как искаженная

пентагональная бипирамида. Три молекулы норфлоксацина, проявляя себя как бидентатные лиганды, координируются атомом металла через кислород карбонильной группы [$\text{Ca}(1)-\text{O}_{\text{кет}} = 2,384(2) \text{ \AA}$] и один атом кислорода карбоксильной группы [$\text{Ca}(1)-\text{O}_{\text{карбоксил}} = 2,395(3) \text{ \AA}$]. Хлорид-ион завершает шестикоординированное окружение кальция [$\text{Ca}(1)-\text{Cl}(1) = 2,862(9) \text{ \AA}$].

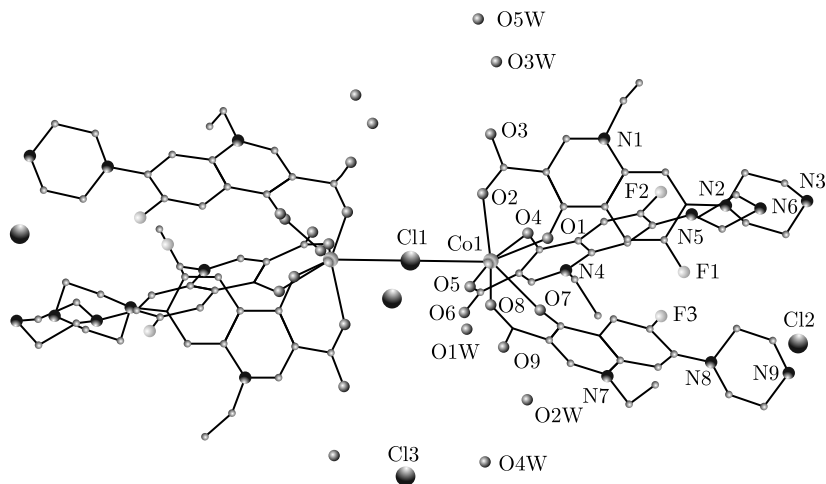


Рис. 4.23. Структура комплекса $[\text{Ca}_2(\text{Cl})(\text{nf})_6]\text{Cl}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ **4.66**

Синтезированы комплексы $\text{Mg}(\text{II})$ с рацемическим офлоксацином $[\text{Mg}(\text{R-oflo})(\text{S-oflo})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **4.67** и с *S*-изомером $[\text{Mg}(\text{S-oflo})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **4.68** [38]. Оба соединения получены гидротермальной реакцией офлоксацина с хлоридом магния, но в случае комплекса **4.67** синтез осуществлялся в присутствии *L*-гистидина. По данным РСА в обоих комплексах молекулы хинолона находятся в анионной форме и координируются атомом магния через атомы кислорода кето- и карбоксильной групп. Слабо искаженная октаэдрическая координация завершается двумя молекулами воды, занимающими аксиальные положения. На рис. 4.24 представлена молекулярная структура комплекса **4.68**, длина связи $\text{Mg}-\text{O}_{\text{кет}}$ лежит в пределах $2,033(2)–2,029(2) \text{ \AA}$, а $\text{Mg}-\text{O}_{\text{карбоксил}}$ — в пределах $2,027(2)–2,038(3) \text{ \AA}$. Комплексы **4.67** и **4.68** практически идентичны, за исключением ориентации одной оксазиновой метильной группы у хирального центра соединения **4.68**, находящейся в экваториальном положении, в то время как другие метильные группы в соединениях **4.67** и **4.68** занимают аксиальные положения.

Атом азота пиперазинового цикла не участвует в координации, в то время как в случае норфлоксацина азот пиперазина координируется

различными металлами с формированием плоской решетчатой 2D-структуры комплексов [11, 39] (см. например, рис. 4.15).

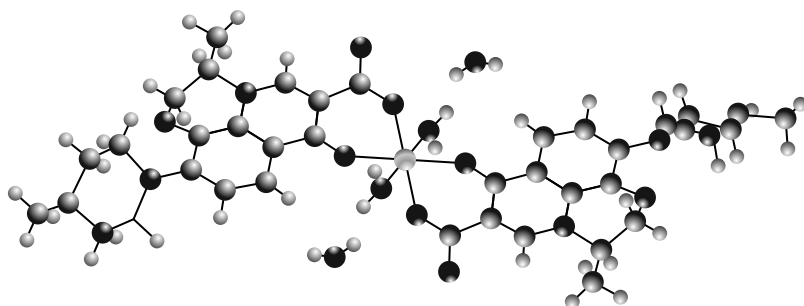


Рис. 4.24. Структура комплекса $[\text{Mg}(\text{S-oflo})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **4.68**

Исследование комплексообразования офлоксацина с магнием методами ЯМР ^1H и 2D ^1H – ^{13}C HSQC показало, что в растворе хинолон координируется магнием таким же образом, как и в кристаллах, но относительно стехиометрии однозначный вывод не сделан [38]. Спектры комплексов показывают очень небольшие смещения сигналов протонов по сравнению со спектром свободного хинолона, но имеет место значительное уширение, особенно для линий протонов Н(2) и Н(5).

Изучена антибактериальная активность комплексов магния **4.67** и **4.68** в сравнении со свободными лигандами (табл. 4.5) [38]. Значения МИС комплексов незначительно отличаются от таковых для свободных лигандов. Авторы приходят к выводу, что комплексы магния не могут рассматриваться как перспективные препараты, но представляют интерес для выяснения их роли в механизме действия фторхинолонов.

Таблица 4.5

Активность комплексов **4.67**, **4.68** и лигандов (МИС, мкг/мл)

Микроорганизм	oflo	4.67	S-oflo	4.68
<i>S. epidermis</i>	0,75	1	0,3	0,6
<i>B. subtilis</i>	0,5	0,8	0,3	0,5
<i>E. coli</i>	0,26	0,25	0,15	0,15
<i>S. enteriditis</i>	0,75	1	0,5	0,75
<i>E. faecalis</i>	10	15	4	4

Синтезированы и детально изучены структуры разнوليгандных комплексов Ca(II), Ba(II), Sr(II) с ципрофлоксацином и ароматическими поликарбоновыми кислотами [35]. Взаимодействие хлорида кальция, гидрохлорида ципрофлоксацина и монокалевой соли

1,2-бенздикарбоновой кислоты (1,2Hbdc) в водной среде при температуре 110 °С в течение 96 ч приводит к образованию комплекса **4.69**, состоящего из нейтральных мооядерных единиц состава $[\text{Ca}(\text{cfH})_2(1,2\text{Hbdc})_2]$. По данным РСА атом Ca(II) координирован четырьмя атомами кислорода двух лигандов ципрофлоксацина в экваториальном положении и двумя атомами кислорода двух 1,2Hbdc, находящихся в аксиальном положении, в результате чего формируется искаженный октаэдр (рис. 4.25).

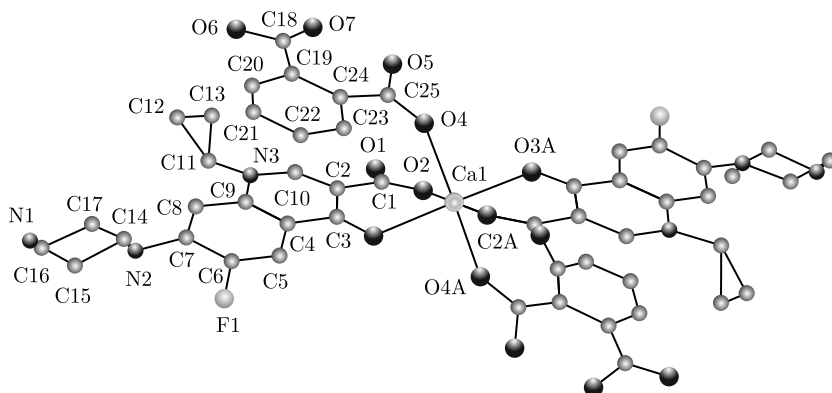
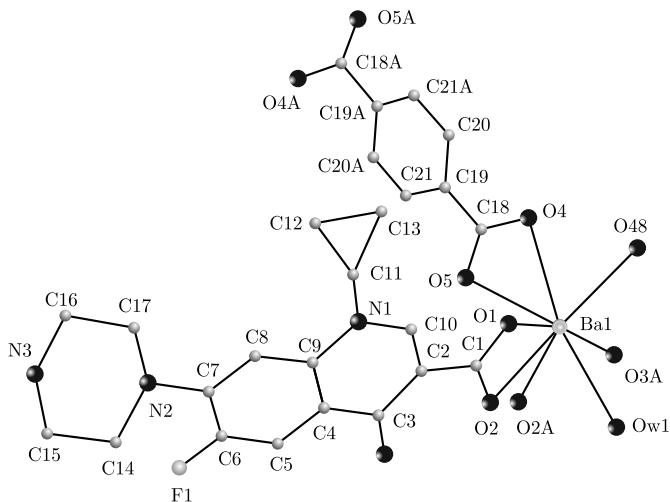


Рис. 4.25. Структура комплекса $[\text{Ca}(\text{cfH})_2(1,2\text{Hbdc})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **4.69**

Реакция хлорида Ba(II), гидрохлорида ципрофлоксацина, 1,4-бенздикарбоновой кислоты (1,4Hbdc) и щелочи в водной среде при температуре 120° в течение 89 ч привела к образованию комплекса **4.70** [35]. Данные РСА показывают, что его структура представляет уникальные двумерные слои, содержащие одномерные цепи Ba–O–Ba, в которых асимметричная единица содержит 1 атом Ba, 1 лиганд ципрофлоксацина, 0,5 лиганда 1,4bdc, 1 водный лиганд, 0,5 свободной молекулы воды. Координационный узел имеет геометрию искаженного треугольного додекаэдра (рис. 4.26). Барий координирован тремя атомами кислорода из двух хелатирующих/мостиковых бидентатных лигандов 1,4bdc, четырьмя атомами кислорода из двух лигандов ципрофлоксацина и одного водного лиганда. Длины связей Ba–O лежат в пределах 2,637(2)–2,849(3) Å, углы O–Ba–O меняются от 45,47(6) до 166,39(8)°.

Барийсодержащие додекаэдры связаны в цепи, на основе которых формируются супрамолекулярные 2D- и 3D-структуры.

Если барий замещается Sr(II) (щелочноземельным металлом меньшего радиуса), то в аналогичных условиях был получен комплекс **4.71** состава $[\text{Sr}_6(\text{cf})_6(1,4\text{-bdc})_3(\text{H}_2\text{O})_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [35]. В асимметричную единицу этого комплекса входят три кристаллографически независимых

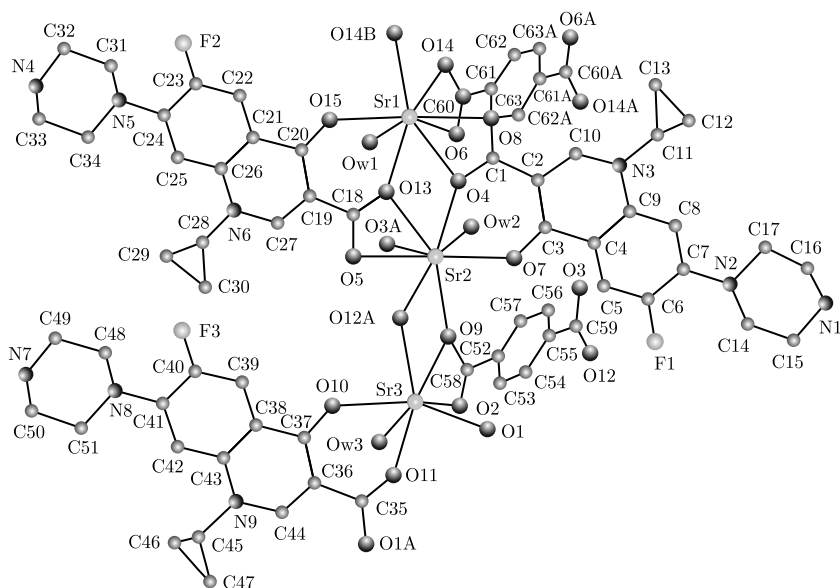
Рис. 4.26. Координационное окружение Ba(II) в комплексе **4.70**

атома стронция (рис. 4.27). Два из них имеют треугольно-дodeкаэдрическое окружение, а третий — пентагонально-бипирамидальную конфигурацию. Длины связей Sr–O лежат в пределах 2,490(3)–2,771(3) Å, углы O–Sr–O меняются от 47,86(9) до 171,78(11)°. Металлоцентры связаны μ -кислородными атомами в гексаэдрные кластеры 2D и далее в супрамолекулярную структуру 3D.

Проведение гидротермальной реакции нитрата Mg(II) с цiproфлоксацином в основных условиях привело к образованию 2D-комплекса состава $[\text{Mg}(\text{cf})_2] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ **4.72**, изоструктурного ранее описанным комплексам Mn (**4.45**), Zn (**4.59**), Cd (**4.60**), которые синтезированы в этих же условиях.

Комплексы других металлов

Алюминий(III) образует с фторхинолонами комплексы состава M:L = 1:3, высокостабильные в водных растворах [40]. Такие комплексы с норфлоксацином и цiproфлоксацином растворимы в воде [41]. Комплексообразующая способность Al(III) по отношению к цiproфлоксацину, левофлоксацину и ломефлоксацину в водных растворах исследована методом ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии [42]. Появление новых сигналов в спектрах хинолонов при введении в раствор ионов алюминия свидетельствует об образовании комплекса; лигандный обмен протекает медленно в шкале времени ЯМР. Основываясь на этих результатах, авторы [42] приходят к выводу, что всасываемость лекарственных фторхинолоновых препаратов при пероральном применении повышается в присутствии ионов алюминия. Исследование фармакодинамики *in vitro* водорастворимого комплекса $\text{Al}(\text{cf} \cdot \text{HCl})_3$ [43] показало, что он обладает длительным пост-антибиотиковым эффектом (ПАЭ)

Рис. 4.27. Координационное окружение Sr(II) в комплексе **4.71**

в отношении *E. coli* ATCC 25922. Значение ПАЭ для комплекса Al^{3+} -ципрофлоксацин (1,75 ч) немного превышает ПАЭ для свободного ципрофлоксацина (1,44 ч).

Синтезированы и изучены два комплекса **висмута(III)** с фторхинолонами [44, 45]. С пефлоксацином комплекс имеет состав $(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{F})_4[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}] \cdot \text{Cl}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (**4.73**) и состоит из centrosymметричных биядерных анионов $[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}]^{4-}$, анионов хлора, дипротонированных катионов пефлоксацина и молекул воды. Координационный полиэдр Bi^{III} представляет собой искаженный октаэдр, в котором 4 короткие терминальные связи $\text{Bi}-\text{Cl}$ (2,5037(10)–2,6911(7) Å) и две более длинные мостиковые (2,8834(8) и 3,0687(9) Å). Анионы, катионы и молекулы воды связаны водородными связями $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$, $\text{O}-\text{H} \cdots \text{Cl}$ и $\text{N}-\text{H} \cdots \text{Cl}$ в трехмерный каркас (рис. 4.28). Имеются также π - π стекнинг-взаимодействия между хинолиновыми системами [44].

С норфлоксацином висмут(III) образует комплекс **4.74**, который имеет состав $(\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{F})_2[\text{Bi}_2\text{Cl}_9] \cdot \text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и состоит из анионов $[\text{Bi}_2\text{Cl}_9]^{3-}$, анионов хлора, дипротонированных катионов норфлоксацина и молекул воды. Координационный полиэдр $\text{Bi}(\text{III})$ представляет собой искаженный октаэдр, в котором три короткие терминальные связи $\text{Bi}-\text{Cl}$ (2,5471(6)–2,5781(5) Å) и три более длинные мостиковые (2,8599(5)–2,9984(6) Å). Анионы, катионы и молекулы воды связаны водородными связями с образованием трехмерной структуры

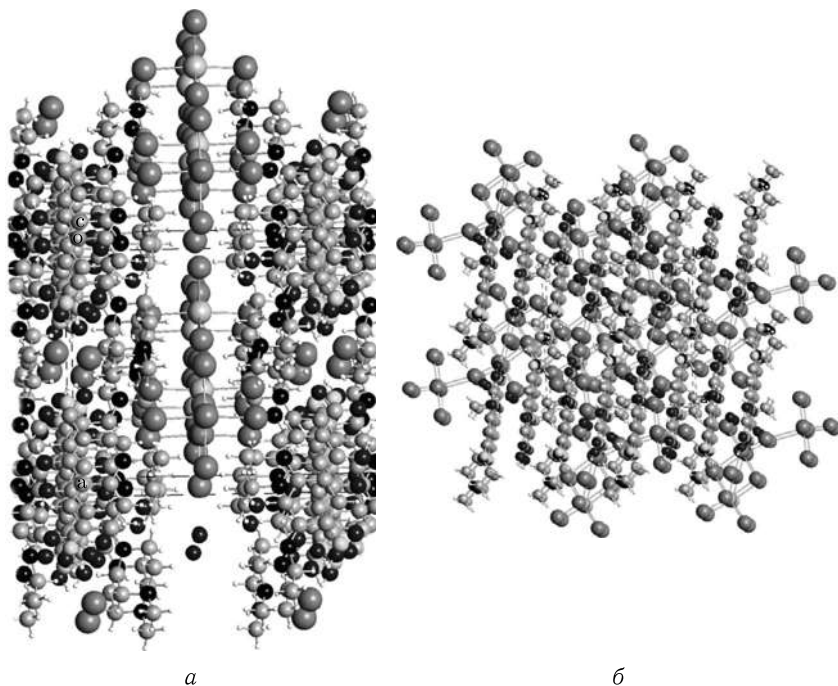


Рис. 4.28. Упаковка структурных единиц в кристалле $(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{F})_4[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}] \times \text{Cl}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (**4.73**): *a* — проекция вдоль оси *b*, *б* — проекция вдоль оси *c*

(рис. 4.29). Имеются также π - π стекинг-взаимодействия между хинолиновыми системами [45].

Комплекс **серебра** с пefлоксацином состава $[\text{Ag}(\text{pf})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**4.75**) был получен при проведении реакции в водно-аммиачном растворе [46]. Данный комплекс отличается по структуре от большинства металлокомплексов фторхинолонов. Так, пefлоксацин координируется ионом серебра двумя концами молекулы (рис. 4.30). Два атома серебра объединены в димерные пары за счет координации карбоксильными группами от двух молекул пefлоксацина, каждая карбоксильная группа является мостиком между двумя атомами серебра $[\text{Ag}-\text{O}(12) = 2,329(3) \text{ \AA}$, $\text{Ag}-\text{O}(13) = 2,285(3) \text{ \AA}]$. Третье координационное место у каждого атома серебра занимает терминальный атом азота N_4P пиперазинового цикла другой молекулы $[\text{Ag}-\text{N}_4\text{P} = 2,431(3) \text{ \AA}]$. Четвертое координационное место занимает атом кислорода молекулы воды. Расстояние между двумя связанными атомами серебра $2,901(1) \text{ \AA}$.

Соли норфлоксацина с такими металлами, как серебро, цинк, церий или кобальт, часто применяют при лечении ожогов, это стимулирует дальнейшие исследования в этом направлении [47]. В работе [48]

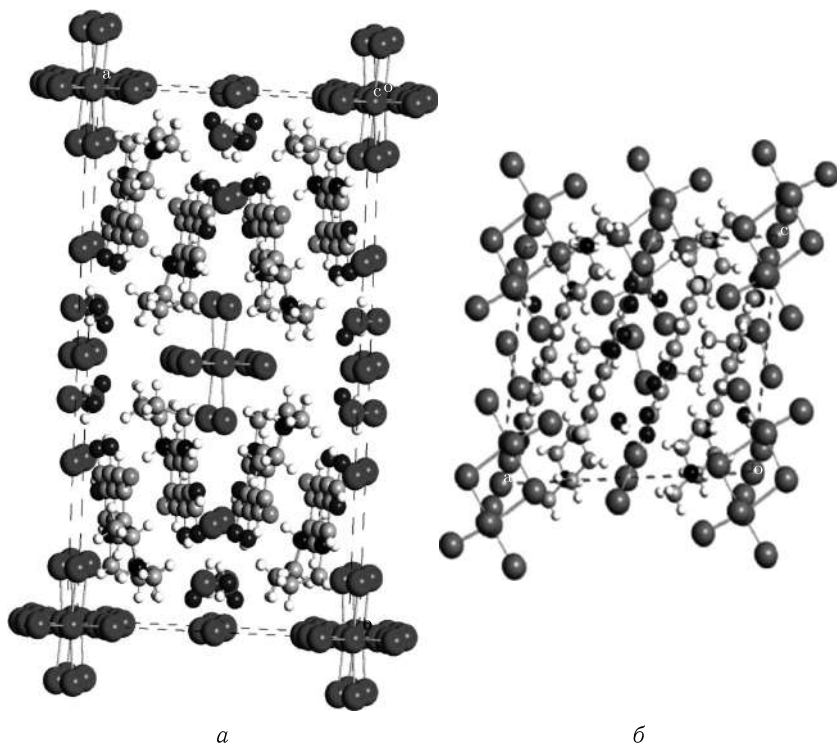


Рис. 4.29. Упаковка структурных единиц в кристалле $(\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{F})_2[\text{Bi}_2\text{Cl}_9] \times \text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**4.74**): *a* — проекция вдоль оси *b*, *б* — проекция вдоль оси *c*

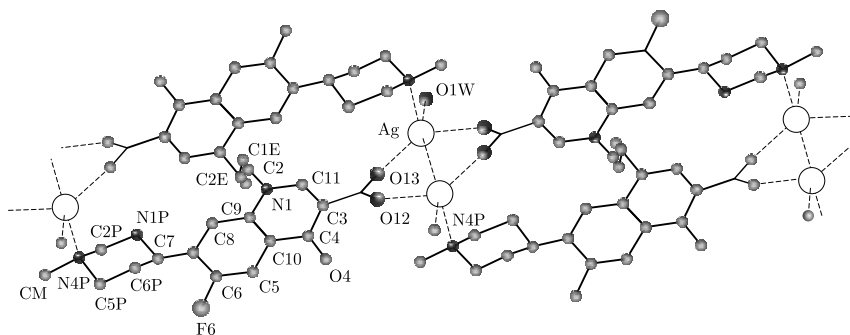


Рис. 4.30. Структура комплекса $[\text{Ag}(\text{pf})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ **4.75**

комплекс $\text{Ag}(\text{I})$ с норфлоксацином **4.76** получали в водно-аммиачной среде подобно **4.75**, но при кипячении в течение 8 ч. Этот комплекс имеет состав $[\text{Ag}(\text{HnI})_2]\text{NO}_3$, является мооядерным и состоит из катиона $[\text{Ag}(\text{HnI})_2]^+$ и слабо координированного аниона NO_3^- .

Норфлоксациновый лиганд ведет себя как нейтральный монодентатный и координирует серебро только атомами азота пиперазинового цикла. Окружение металла почти линейное, угол N–Ag–N равен $162,1(2)^\circ$ (рис. 4.31).

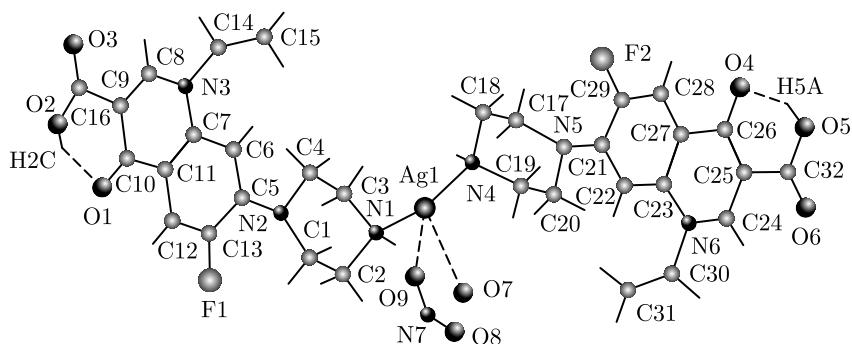
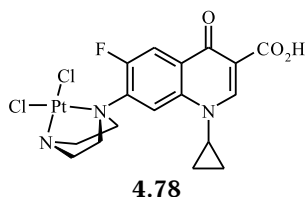
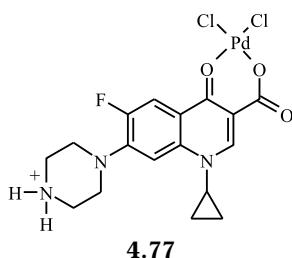


Рис. 4.31. Структура комплекса $[\text{Ag}(\text{Hnf})_2]\text{NO}_3$ **4.76**

Изучена растворимость комплекса **4.76** в воде, показано, что серебро достаточно легко высвобождается из комплекса, рассчитаны константы равновесия и сделан вывод, что такая структура способствует лучшему антибактериальному действию при лечении ожогов. Подобно комплексам $\text{Zn}(\text{II})$ с норфлоксацином, соединение **4.76** обладает интенсивной флуоресценцией в синей области.

Синтезированы комплексы **Pd(II)** и **Pt(II)** с рядом фторхинолонов: ципрофлоксацином (**а**), левофлоксацином (**б**), офлоксацином (**в**), спарфлоксацином (**г**) и гатифлоксацином (**д**) [49, 50]. Реакцию проводили в водной среде с использованием солей $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ или $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$. Комплексы имели одинаковый состав $[\text{MCl}_2(\text{L})]$, где L — фторхинолон, $\text{M} = \text{Pd}$ (**4.77**), Pt (**4.78**), но различную структуру. На основании данных ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, термогравиметрии и элементного анализа для комплексов палладия предложена структура с координацией металла по карбоксильной и кетогруппе (**4.77**), как для большинства других металлов с фторхинолонами [49].



Данные ИК-, ЯМР-спектроскопии, ^1H , ^{13}C и ^{195}Pt масс-спектрометрии комплексов платины с указанными лигандами свидетельствуют о реализации для них структуры **4.78**, в которой хинолон координирует металл не кислородными атомами карбоксильной и кетогрупп, а атомами азота пиперазинового цикла с образованием координационной сферы PtCl_2N_2 .

Исследована активность комплексов **4.77** и **4.78** в отношении штамма *M. tuberculosis* H₃₇Rv, определена минимальная ингибирующая концентрация (табл. 4.6). Наиболее активными оказались комплексы Pd и Pt со спарфлоксацином **4.77г** и **4.78г**, а также комплекс Pt с гатифлоксацином **4.78д**, имеющие значение МИС 0,31 мкг/мл. Несмотря на то что комплексы проявили меньшую противотуберкулезную активность по сравнению с гатифлоксацином, но, за исключением соединений **4.77а** и **4.78в**, они более активны, чем рифампицин (табл. 4.6).

Таблица 4.6

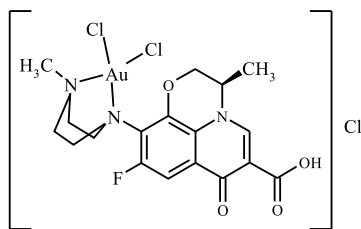
Противотуберкулезная активность комплексов **4.77**, **4.78**

Соединение	МИС, мкг/мл	Соединение	МИС, мкг/мл
4.77а	1,25	4.78а	0,62
4.77б	0,62	4.78б	0,62
4.77в	0,62	4.78в	1,25
4.77г	0,31	4.78г	0,31
4.77д	0,62	4.78д	0,31
Рифампицин	1,0		
Гатифлоксацин	0,1		

Получены комплексы **золота(III)** с некоторыми фторхинолонами. Так, в работе [51] описан синтез комплекса состава $[\text{Au}(\text{nf})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3$ **4.79**, где nf — норфлоксацин, который в данном случае выступает как нейтральный моонедатный лиганд, хелатирующий ион золота через концевые атомы азота пиперазинового цикла. Комплекс обладает умеренной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов.

В другой работе [52] синтезированы (в метаноле при комнатной температуре) и исследованы как потенциальные противоопухолевые агенты комплексы Au(III) на основе нор(nf)- (**4.80**), лево(levo)- (**4.81**) и спарфлоксацина (sflx) (**4.82**). Состав комплексов **4.80–4.82** $[\text{AuCl}_2(\text{fq})]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, фторхинолон (fq) ведет себя как бидентатный нейтральный лиганд, связывающий ион золота двумя атомами азота

пириперазинового цикла. Авторы приводят предполагаемую структуру на примере комплекса **4.81**.



4.81

Изучена цитотоксическая активность комплексов **4.80–4.82** и лигандов в отношении ряда опухолевых клеток и показано, что комплексы более активны, чем соответствующие лиганды.

Повышенный интерес к комплексным соединениям **рутения(III)**, проявляющим биологическую активность, побудил авторов [53] получить подобные комплексы с цiproфлоксацином (cf). Нагревание суспензии фторхинолона и RuCl_3 в воде при кипячении в течение 3 ч привело к продукту, который на основании данных масс-спектрометрии, ИК-, УФ-спектроскопии и элементного анализа отвечает составу $[\text{Ru}(\text{cf})_3] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и структуре с координацией металла по карбоксильной и кетогруппе цiproфлоксацина **4.83**.

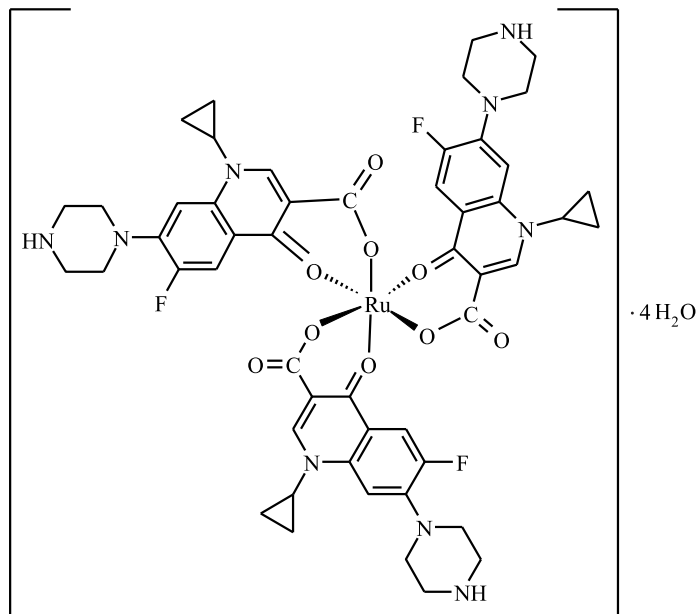
Данный комплекс хорошо растворим в воде и физиологическом растворе, стабилен. Планируется изучение его биологической активности.

Впервые получены комплексы **ванадия(II)** с фторхинолонами. Так, взаимодействием норфлоксацина с NH_4VO_3 в условиях гидротермальной реакции синтезирован комплекс состава $[\text{V}(\text{nf})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **4.84** [54]. По данным РСА (рис. 4.32) ванадий (II) находится в центре искаженного октаэдра и координирован четырьмя атомами кислорода из двух молекул норфлоксацина, находящихся в экваториальной плоскости. Аксиальные положения заняты атомами азота двух других молекул норфлоксацина.

За счет водородных связей с участием некоординированных карбоксильных групп и молекул воды формируется уникальная супрамолекулярная структура с наноразмерными полостями (рис. 4.33), которая представляется перспективной в химии «гость–хозяин».

Комплексы **бора(III)** с фторхинолонами, как правило, используются в качестве интермедиатов в синтезе фторхинолонов. Боратные комплексы **4.87** были получены из смешанных ангидридов **4.86** (схема 4.2) [55].

Изучено строение комплекса бора с 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислотой (**4.88**) [56]. По данным РСА атом бора координирует лиганд через четыре атома кислорода и принимает слабоискаженную тетрагональную форму с углами



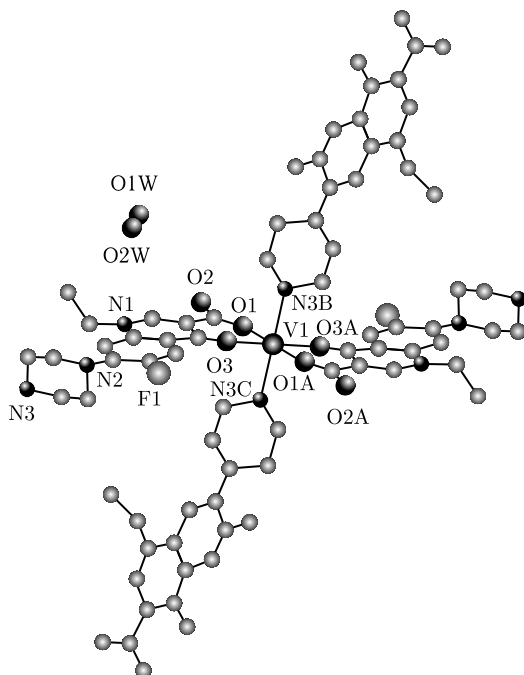
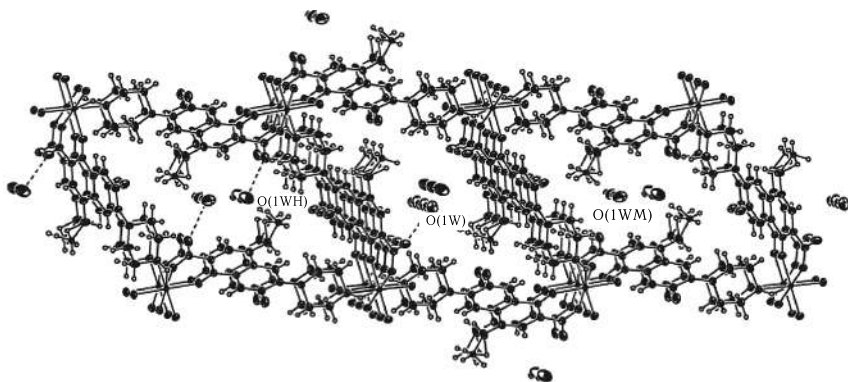
4.83

О–В–О, имеющими значение между 105,6(3) и 113,1(3)° (рис. 4.34). Бор связан с карбоксильной и карбонильной группами хинолона, связь В–О(11) несколько короче [1,458(5) Å], чем связь В–О(1) [1,501(4) Å]. Координационная сфера дополняется двумя атомами кислорода ацетатных групп [В–О (20) = 1,451(5) Å, В–О(30) 1,458(5) Å].

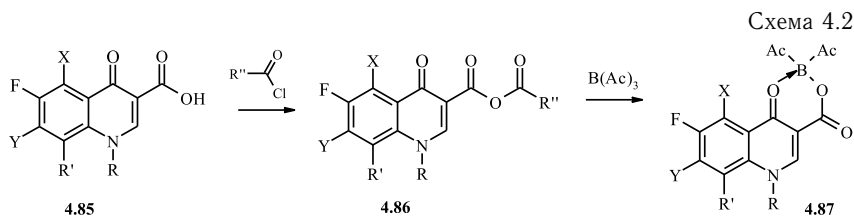
Дифторборатный комплекс 1-(цис-2-фторциклопропил)-замещенного фторхинолона **4.89** получен действием на соответствующий этиловый эфир смеси BF₃–ТГФ в уксусном ангидриде при 110–120 °С [57].

Синтезированы комплексы фенилборной кислоты с рядом фторхинолонов [58]. Соединения предлагается использовать для активации галогена в положении 7 фторхинолон-3-карбоновых кислот и введения в боковую цепь вторичного амина.

Получены и спектральными методами охарактеризованы комплексы N-пропилнорфлоксацина с такими катионами, как VO²⁺, MoO₂²⁺, UO₂²⁺ [30]. Показано, что лиганд связан с металлом атомами кислорода карбоксильной и пиридиновой группы. Изучена антибактериальная активность комплексов в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*. Только комплекс UO₂(pr-nf)₂ показал более высокую активность против *S. aureus* (MIC = 4 мкг/мл) по сравнению с исходным лигандом, для которого MIC = 16 мкг/мл. Активность комплексов MoO₂(pr-nf)₂ и VO(pr-nf)₂ в отношении всех трех микроорганизмов находится на уровне N-пропилнорфлоксацина.

Рис. 4.32. Координационное окружение V(II) в комплексе **4.84**Рис. 4.33. Структура 3D комплекса ванадия **4.84**

Металлокомплексы гатифлоксацина (gflx) с **Y(III)**, **Zr(IV)**, **U(VI)** были синтезированы и охарактеризованы данными ИК-, ^1H ЯМР-спектроскопии, термического анализа [59]. В этих соединениях gflx также выступает в качестве бидентатного депротонированного лиганда, координируя металл только атомами кислорода карбоксилатной



R = Et, циклопропил; X = H, NH₂; Y = Hal; R' = H, F; R'' = Me, *t*-бутил, Ph

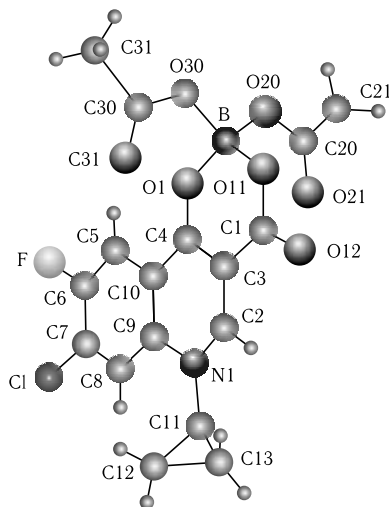
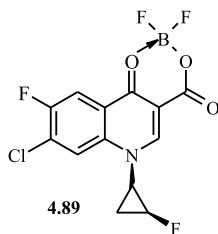


Рис. 4.34. Структура комплекса [C₁₃H₈NFC1O₃]B(OAc)₂ **4.88**



и кетогрупп с образованием комплексов состава: [Y(gflx)₂(H₂O)Cl]Cl₂ **4.90**, [ZrO(gflx)₂(H₂O)]Cl₂ **4.91**, [UO₂(gflx)₃](NO₃)₂ **4.92**. Изучена их антимикробная активность в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, а также фунгицидная в отношении *P. rotatum* и *Trichoderma sp.* Результаты испытаний показали достаточно высокую антибактериальную активность комплексов по сравнению с лигандом (табл. 4.7), фунгицидную активность не проявили ни лиганд, ни комплексы.

Таблица 4.7

Диаметр зоны ингибирования (мм) для gflx и комплексов **4.90–4.92**

Соединение	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
gflx	20	28	32
4.90	31	37	48.5
4.91	29.5	34	39
4.92	28	33	54

Получены и охарактеризованы физико-химическими и спектральными методами комплексные соединения пефлоксацина (pf) с Cu(II), Zn(II), Pt(II), Ru(III), Fe(III) [60]. Смесь раствора соли в метаноле и лиганда в водном метаноле (соотношение М:pf = 1:2 для Cu(II) и 1:1 для других металлов) кипятили в течение дня. Во всех случаях пефлоксацин выступает как депротонированный бидентатный лиганд, образуя комплексы состава $[\text{Cu}(\text{pf})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ **4.93**, $[\text{Zn}(\text{pf})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]$ **4.94**, $[\text{Pt}(\text{pf})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **4.95**, $[\text{Ru}(\text{pf})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ **4.96**, $[\text{Fe}(\text{pf})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ **4.97**. Комплексы **4.93–4.97** протестированы на антибактериальную и противогрибковую активность и показали отличную активность против всех исследуемых типов бактерий и грибов (табл. 4.8).

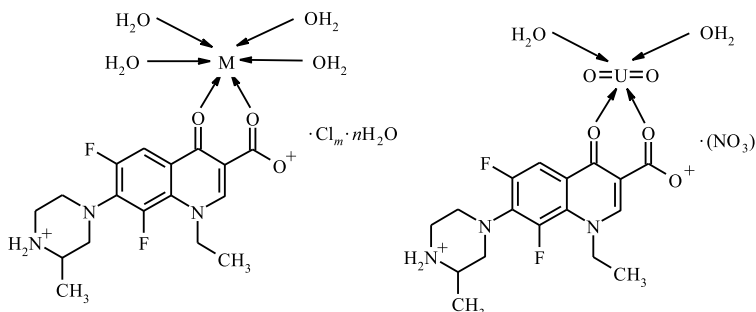
Таблица 4.8

Диаметр зоны ингибирования (мм) для pf и комплексов **4.93–4.97**

Соединение	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. megaterium</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Pseudo-monas sp.</i>	<i>S. aureus</i>
pf	12	12	12	13	14	22	12
4.93	34	25	38	30	35	24	38
4.94	36	28	35	32	36	30	40
4.95	36	28	38	35	42	32	40
4.96	35	26	34	28	34	26	36
4.97	34	26	36	33	40	28	38

На основе ломефлоксацина (lflx) как лиганда получены комплексы с ионами Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Th(IV), UO₂(VI) [61]. Синтез осуществляли кипячением этанольных или водно-этанольных растворов лиганда и соли металла в соотношении М:lflx = 1:1 для всех металлов. На основании данных элементного анализа, ИК-, электронной, ¹H ЯМР-спектроскопии, кондуктометрических и магнитных измерений и термоанализа, констант диссоциации

ломефлоксацина и устойчивости комплексов авторами предложены следующие структуры для синтезированных комплексов, в которых ломефлоксацин ведет себя как нейтральный бидентатный лиганд с O, O-координацией и октаэдрическим окружением металла. К сожалению, в работе отсутствуют данные РСА, подтверждающие эти структуры.



$M = \text{Cr(III)}, \text{Mn(II)}, \text{Fe(III)}, \text{Co(II)}, \text{Ni(II)}, \text{Cu(II)}, \text{Zn(II)}, \text{Th(IV)}$, $m = 2-4$,
 $n = 0-2$

Изучение активности комплексов показало, что их антибактериальная активность сравнима с исходным ломефлоксацином, а противогрибковая выше, чем у лиганда. Исследована противоопухолевая активность ломефлоксацина и некоторых его комплексов на линии клеток *MCF7* (рак груди) (рис. 4.35). Найдено, что *lflx* и комплексы кобальта и цинка проявили высокую цитотоксическую активность со значением IC_{50} 14, 11,2 и 43,1 соответственно, в то время как другие комплексы были неактивны при концентрации ниже 100 мг/мл.

Фторхинолоны образуют стабильные комплексы и с ионами Ln^{3+} и используются в качестве сенсibiliзирующих лигандов в люминесценции и хемилюминесценции лантанидов. С использованием таких комплексов, обладающих высокой чувствительностью и селективностью, разработаны новые методы определения фторхинолонов в биологических объектах [62–66]. В работе [67] исследовано влияние структуры фторхинолона и иона Ln^{3+} на люминесцентные свойства на примере комплексов тербия и европия с такими фторхинолонами (*fq*), как эноксацин (*ex*), норфлоксацин (*nf*), ломефлоксацин (*lflx*), флерофлоксацин (*flero*), офлоксацин (*oflo*), руфлоксацин (*ruflx*), гатифлоксацин (*gflx*) и спарфлоксацин (*sflx*). Спектры люминесценции растворов комплексов в буферной среде и хемилюминесценции (использована система $\text{Ce}^{4+} - \text{SO}_3^{2-}$ в кислой среде) показывают характерные пики Tb^{3+} при 490 нм, 545 нм, 585 нм и 620 нм, при этом комплексы Tb^{3+} -*ex*, Tb^{3+} -*nf*, Tb^{3+} -*lflx*, Tb^{3+} -*flero* обладают относительно высокой интенсивностью эмиссии по сравнению с комплексами Tb^{3+} -*oflo*, Tb^{3+} -*ruflx*, Tb^{3+} -*gflx*, Tb^{3+} -*sflx* (рис. 4.36).

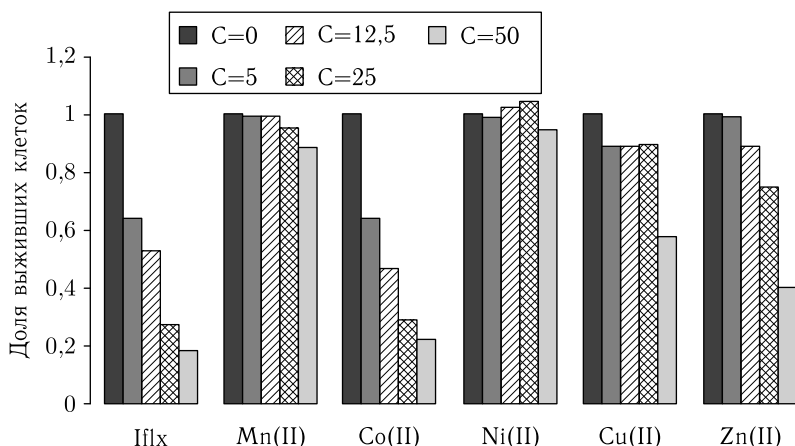


Рис. 4.35. Противоопухолевая активность ломефлоксацина и его комплексов с Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)

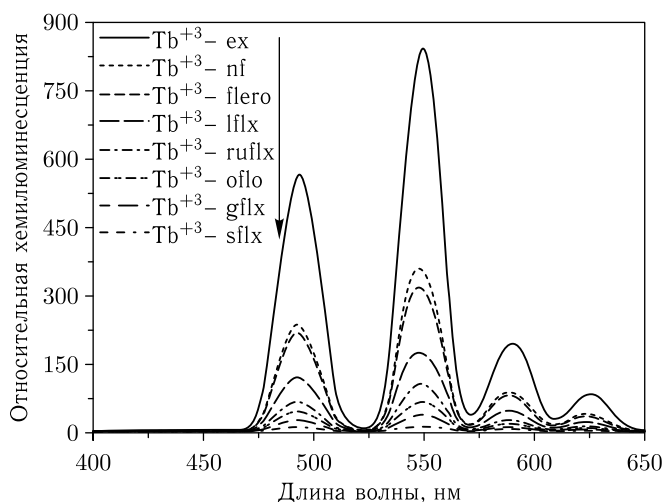


Рис. 4.36. Спектры хемилюминесценции Tb^{3+} -lq- Ce^{4+} - SO_3^{2-}

Достаточно слабые пики при 590 нм и 617 нм, характерные для Eu^{3+} , наблюдались лишь в спектрах люминесценции и хемилюминесценции комплекса Eu^{3+} -ex, в других случаях они не проявлялись. Значительные различия в интенсивности эмиссии комплексов Tb^{3+} -lq и Eu^{3+} -lq авторы связывают с разным положением триплетного уровня фторхинолона относительно уровня возбужденного состояния иона Ln^{3+} .

Наряду с хелатными металлокомплексами фторхинолоны образуют комплексные соединения **ионного типа**. Получен и охарактеризован данными РСА аддукт ципрофлоксацина с сульфатом магния, который состоит из $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, SO_4^{2-} и $(\text{cfH})^+$ [68]. Ципрофлоксацин протонирован по атому азота пиперазинового цикла.

Тетрахлороплатинат пефлоксацина состава $[(\text{pf})_2][\text{PtCl}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (по данным РСА) описан в работе [69]. Окружение платины квадратно-планарное, лиганд протонирован по пиперазиновому циклу.

Выделен и проанализирован спектрально-люминесцентным, рентгеноэлектронным методами и РСА тетрахлоораурат ципрофлоксацина состава $[(\text{cfH}_2)\text{AuCl}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ **4.98** [70]. Центральный атом Au(III) не имеет прямых контактов с молекулой ципрофлоксацина. Структура образована из анионов $[\text{AuCl}_4]^-$, имеющих квадратное строение, катионов $(\text{cfH}_2)^+$ и молекул воды (рис. 4.37). Плоские комплексы $[\text{AuCl}_4]^-$ попарно объединены в centrosymmetricheskie псевдодимеры с мостиковыми связями $\text{Au}-\text{Cl}(1)$ 2,2850(5) и $\text{Au}-\text{Cl}(1)^a$ 3,4499(6) Å.

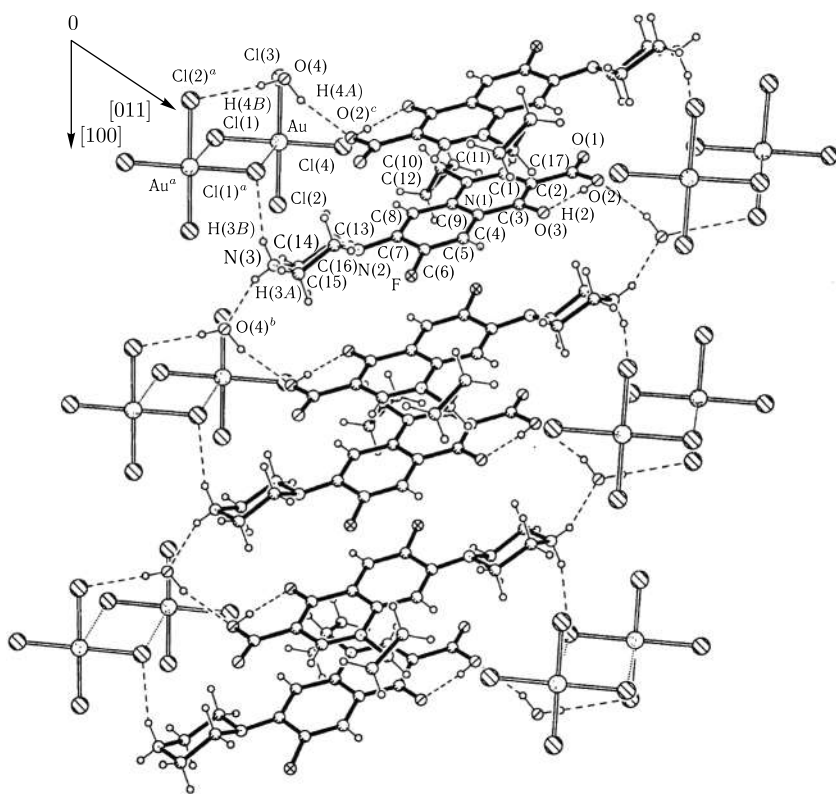


Рис. 4.37. Фрагмент слоя в структуре **4.98**

Нагреванием смеси ципрофлоксацина, RuCl_3 в этаноле в присутствии соляной кислоты при кипячении получен ионный комплекс состава $[(\text{cfH}_2)_3\text{RuCl}_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**4.99**), охарактеризованный данными масс-спектрометрии, ИК-, УФ-спектроскопии, термическим анализом [53].

Обобщая данные по металлокомплексам фторхинолонов, можно отметить, что практически во всех случаях координация металла осуществляется через атомы кислорода как карбонильной, так и карбоксильной группы лиганда. Имеются примеры (комплексы серебра, цинка, марганца, платины, золота), в которых в координации принимают участие один или оба атома азота пиперазинового цикла. Получено несколько комплексов кальция, магния, серебра, имеющих структуру димеров, для комплексов стронция определена структура тримера. Различия в строении рассмотренных металлокомплексов обусловлены не только природой металла-комплексобразователя, но и различными условиями синтеза комплексов.

Металлокомплексы фторхинолонов проявляют в ряде случаев сравнимую, а иногда и более высокую активность по сравнению с исходным лигандом.

4.2. Исследование взаимодействия металлокомплексов с ДНК

Исследование взаимосвязи между природой катиона металла и типом связывания фторхинолона с ДНК — актуальная задача биомедицинской химии [71–74]. Ниже представлены результаты изучения процесса связывания катионов металлов с фторхинолоном и ДНК за последние два десятилетия.

Изучена способность смешанно-лигандных комплексов Cu(II) с норфлоксацином и 1,10-фенантролином **4.11** и **4.12** расщеплять ДНК [16]. При концентрациях 3–6 мкмоль/л эти комплексы не расщепляют ДНК, при концентрации 9 мкмоль/л суперспирализованная ДНК трансформируется в суженную кольцевую ДНК, а при 12 мкмоль/л молекула ДНК становится линейной. Диметилсульфоксид, *трет*-бутанол, формиат натрия и иодид калия в значительной степени ингибируют расщепление ДНК указанными комплексами из-за дезактивации ими гидроксильной группы. Показано, что комплексы **4.13а–д** связываются в ДНК посредством интеркаляции, константы связывания имеют значения $0,875\text{--}1,446 \cdot 10^4$ моль/л, наиболее сильное интеркалирующее действие отмечено для комплекса **4.13д** [20].

Установлено, что в тройном комплексе Mg^{2+} –фторхинолон–ДНК катион Mg^{2+} играет роль мостика между фосфатными группами ДНК и карбонильной и карбоксильной группами фторхинолона [75, 76]. Дополнительная стабилизация может осуществляться за счет стэкинг-взаимодействия между конденсированными кольцами фторхинолона

и основаниями ДНК. В отличие от катионов Mg^{2+} катионы Cu^{2+} не участвуют в связывании фторхинолона и ДНК через фосфатные группы: бинарный комплекс Cu^{2+} –фторхинолон взаимодействует с ДНК по интеркаляционной модели, и Cu^{2+} играет роль посредника, причем в пользу интеркаляционной модели свидетельствуют как теоретические, так и экспериментальные исследования [77–79].

С целью выяснения роли катионов Mg^{2+} в образовании комплекса между фторхинолоном, ДНК и ферментом гиразой методами ПМР-спектроскопии, а также двумерной спектроскопии ЯМР было исследовано строение магниевого комплекса с ципрофлоксацином и олигонуклеотидным дуплексом $d(C_1C_2T_3C_4G_5C_6T_7C_8T_9C_{10}) \times d(G_{11}A_{12}G_{13}A_{14}G_{15}C_{16}G_{17}A_{18}G_{19}G_{20})$ (А — аденин, G — гуанин, Т — тимин, С — цитозин) [80]. Согласно полученным данным, комплекс Mg^{2+} с ципрофлоксацином формируется предпочтительно по малой бороздке дуплекса (рис. 4.38)

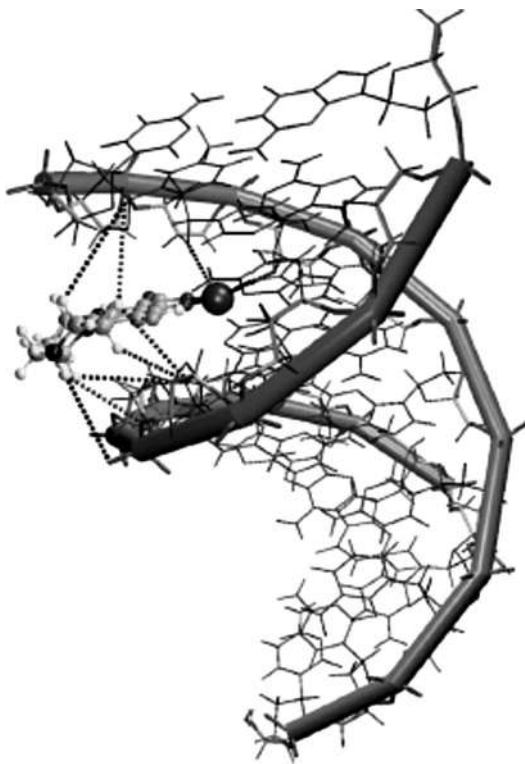


Рис. 4.38. Структура комплекса Mg^{2+} –сf-олигонуклеотидный дуплекс

Метод ЯМР был успешно использован также в исследовании взаимодействий Mg^{2+} –pf–ДНК и Ca^{2+} –pf–ДНК [81]. При низких

концентрациях пефлоксацина (10^{-4} моль/л и ниже) и $\text{pH} = 7,4$ формируются кальциевые и магниевые комплексы состава фторхинолон: катион = 1:1 и 1:2. Показано, что связывание реализуется по карбонильной и карбоксильной группам, а также по атому N(4) пиперазинового фрагмента. Константы связывания в случае катиона магния выше, чем для комплекса кальция. При увеличении концентрации пефлоксацина до 10^{-3} моль/л сродство фторхинолона к магнию возрастает, что авторы работы [81] объясняют ростом вклада фторхинолона в упаковку кристалла вследствие формирования комплекса состава 2:2.

Ценную информацию о механизме взаимодействия металлокомплексов фторхинолонов с ДНК дают спектры флуоресцентной эмиссии. Было отмечено, что интенсивность флуоресценции комплекса $[\text{Mg}(\text{cf})_2] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, возбужденной излучением с $\lambda = 330$ нм, снижается при титровании синтетической ДНК поли[d(GC)]·поли[d(GC)]. С учетом того факта, что при титровании синтетической ДНК поли[d(AT)]·поли[d(AT)] относительная интенсивность флуоресценции комплекса $[\text{Mg}(\text{cf})_2] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ не изменяется, а при титровании натуральной ДНК тимуса интенсивность флуоресценции снижается, был сделан вывод о подавлении флуоресценции вследствие электронного переноса с гуанина на фотовозбужденный фторхинолон [82]. Исследования методом УФ-спектрофотометрии показали, что раствор $[\text{Mg}(\text{cf})_2] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ вызывает значительную термическую дестабилизацию ДНК поли[d(GC)]·поли[d(GC)], а также что процесс взаимодействия магниевого комплекса ципрофлоксацина с ДНК является необратимым.

Методами абсорбционной и флуоресцентной спектроскопии изучено связывание катионов Mg^{2+} и Cd^{2+} со спарфлоксацином (первым аминопроизводным фторхинолонов, вышедшим на рынок фармацевтических препаратов) и с ДНК тимуса [83]. Катион Cd^{2+} имеет слабое сродство к спарфлоксацину в бинарной системе Cd^{2+} -фторхинолон, но сродство увеличивается при переходе к тройному комплексу Cd^{2+} -спарфлоксацин-ДНК. Сродство катионов Mg^{2+} к спарфлосацину велико, и оно увеличивается при переходе к тройному комплексу Mg^{2+} -спарфлоксацин-ДНК при концентрациях спарфлоксацина менее 0,01 ммоль/л, однако при концентрациях более 0,01 ммоль/л наблюдается ослабление взаимодействия. Способность к связыванию спарфлоксацина с фосфатными группами ДНК предопределяет его комбинацию с нуклеиновой кислотой, которая дополнительно стабилизируется за счет хелатирования Mg^{2+} с азотистыми основаниями, т.е. за счет стэкинг-взаимодействия. Флуоресцентная спектроскопия была успешно использована для выяснения механизма связывания комплекса Cu^{2+} -гатифлоксацин с альбумином человеческой сыворотки [83].

Предложена следующая версия роли катионов Mg^{2+} и Cd^{2+} в связывании спарфлоксацина и ДНК. Если катион металла при определенной концентрации связывается с основаниями ДНК, то взаимодействие спарфлоксацина с ДНК ослабляется вследствие конкуренции катиона металла и фторхинолона. Если же катион металла при определенной концентрации связывается главным образом с фосфатными группами ДНК, его наличие может усилить связывание между фторхинолоном и ДНК, поскольку катион металла играет роль мостика в этой системе. Таким образом, влияние металла в связывании фторхинолона и ДНК зависит от соотношения его сродства к азотистым основаниям и к фосфатным группам ДНК [84].

Взаимодействие комплекса ципрофлоксацина с рутением с *ct*-ДНК характеризуется константой связывания $K_b = 2,47 \cdot 10^4$ моль/л [53]. Исследование связывания металлокомплексов пefлоксацина с *ct*-ДНК показало, что наиболее сильное связывание имеет место для платинового комплекса $[Pt(pf)Cl(H_2O)] \cdot 3H_2O$ **4.95** (K_b $5,00 \cdot 10^8$), значения K_b для комплексов $[Zn(pf)Cl(H_2O)]$ **4.94**, $[Fe(pf)Cl_2(H_2O)_2] \cdot 5H_2O$ **4.97** и $[Ru(pf)Cl_2(H_2O)_2] \cdot 5H_2O$ **4.96** составляют $6,67 \cdot 10^7$, $5,00 \cdot 10^7$ и $5,00 \cdot 10^7$ соответственно [60].

Проведенный анализ показывает, что исследования в области металлокомплексов фторхинолонкарбоновых кислот направлены на выявление зависимости «структура–биоактивность» и роли катиона во взаимодействии фторхинолонов с ДНК. Исследование комплексообразования фторхинолонов играет решающую роль для получения наиболее полных данных по фармакокинетическому взаимодействию фторхинолонов с другими препаратами. Работы в области металлокомплексов фторхинолонов позволяют решить проблему создания эффективных лекарственных препаратов для районов с повышенным уровнем техногенного воздействия.

Список литературы

1. *Brigthy K. E., Gootz T. D.* In: *The Quinolones.* / Ed. V. T. Andricle. — San Diego: Academic Press, 2000. — P. 33–97.
2. *Hoffken G., Borner K., Glatxel P. D. et al.* // *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1985. V. 4. P. 345–356.
3. *Anacona J. R., Toledo C.* // *Trans. Met. Chem.* 2001. V. 26. P. 228–236.
4. *Ramirez-Ramirez N., Mendoza G., Gutierrez-Corrone F., Pedraza-Reyes M.* // *Bioinorg. Chem.* 1998. V. 3. P. 188–194.
5. *Jakics E. B., Iyobe S., Hirai K. et al.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992. V. 36. P. 2562–2567.
6. *Turel I.* // *Coord. Chem. Rev.* 2002. V. 232. P. 27–47.
7. *Липунова Г. Н., Носова Э. В., Чарушин В. Н.* // *Рос. хим. журнал.* 2009. Т. LIII, № 1. С. 74–85.
8. *Serafin A., Stanczak A.* // *Коорд. химия.* 2009. Т. 35, № 2. С. 83–97.
9. *Chen Z. F., Xiong R. G., Zuo J. et al.* // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2000. P. 4013–4014.

10. *Chen Z. F., Xiong R. G., Zhang J. et al.* // Inorg. Chem. 2001. V. 40. P. 346–354.
11. *Chen Z. F., Xiong R. G., Zhang J. et al.* // Inorg. Chem. 2001. V. 40. P. 4075–4077.
12. *Turel I., Leban I., Bukovec N.* // J. Inorg. Biochem. 1994. V. 56. P. 273–279.
13. *Saha D. K., Padhye S., Anson C. E., PoWell A. K.* // Inorg. Chem. Commun. 2002. V. 5, № 12. P. 1022–1027.
14. *Jimenez-Garrido N., Perello L., Ortiz R.* // J. Inorg. Biochem. 2005. V. 99. P. 677–689.
15. *Turel I., Golic L., Ruz Ramirez O. L.* // Acta Chim. Slov. 1999. V. 46. P. 203–211.
16. *Ruiz P., Ortiz R. Perello L. et al.* // J. Inorg. Biochem. 2007. V. 101. P. 831–840.
17. *Gameiro P., Rodrigues C., Baptista T. et al.* // Int. J. Pharm. 2007. V. 334. P. 129–136.
18. *Macias B., Villa M. V., Rubio I., Castifieiras A.* // J. Inorg. Biochem. 2001. V. 84. P. 163–170.
19. *Wallis S. C., Gahan L. R., Charles B. G. et al.* // J. Inorg. Biochem. 1996. V. 62. P. 1–16.
20. *Patel M., Gandhi D., Parmar P.* // J. Coord. Chem. 2011. V. 64, № 7. P. 1276–1288.
21. *Efthimiadou E. K., Sanakis Y., Katsarou M. et al.* // J. Inorg. Biochem. 2006. V. 100. P. 1378–1388.
22. *Efthimiadou E. K., Thomadaki H., Sanakis Y. et al.* // J. Inorg. Biochem. 2007. V. 101. P. 64–73.
23. *Katsarou M., Efthimiadou E. K., Psomas G. et al.* // J. Med. Chem. 2008. V. 51. P. 470–478.
24. *Li Y., Chai Y., Yuan R., Liang W.* // Журн. неорг. химии. 2008. Т. 53, № 5. С. 766–768.
25. *Shingnapurkat D., Buchter R., Afrabiasi Z et al.* // Inorg. Chem. Commun. 2007. V. 10. P. 459–462.
26. *Patitungkho S., Absule S., Dandawate P et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. V. 21. P. 1802–1806.
27. *Drevensek P., Zupancic T., Pihlar B et al.* // J. Inorg. Biochem. 2005. V. 99, № 2. P. 432–440.
28. *Gao F., Yang P., Xie J., Wang H.* // J. Inorg. Chem. 1995. V. 60. P. 61–67.
29. *Issopolous P. B.* // Analyst. 1989. V. 114. P. 627–635.
30. *Efthimiadou E. K., Psomas G., Sanakis Y. et al.* // J. Inorg. Biochem. 2007. V. 101. P. 525–535.
31. *Wallis S. C., Gahan L. R.* // Polyhedron. 1995. V. 14. P. 2835–2840.
32. *Al-Mustafa J., Tashtoush B.* // J. Coord. Chem. 2003. V. 56, № 2. P. 113–118.
33. *Macias B., Villa M. V., Sastre M. et al.* // J. Pharm. Sci. 2002. V. 91, № 11. P. 2416–2422.
34. *Lopez-Gresa M. P., Ortiz R., Perello L. et al.* // J. Inorg. Biochem. 2002. V. 92. P. 65–74.
35. *Xiao D. R., Wang E. B., Au H. Y. et al.* // Chem. Eur. J. 2005. V. 11. P. 6673–6686.

36. Tarushi A., Raptopoulou C. P., Psycharis V. et al. // Bioorg. Med. Chem. 2010. V. 18. P. 2678–2685.
37. Tarushi A., Psomas G., Raptopoulou C. P. et al. // Polyhedron. 2009. V. 28. P. 3272–3278.
38. Drevensek P., Kosmrlj J., Giester G. et al. // J. Inorg. Biochem. 2006. V. 100. P. 1755–1763.
39. Qu Z. R., Zhao H., Xing L. X., Wang X. S., Chen Z. F., Yu Z., Xiong R. G., You X. Z. // Eur. J. Inorg. Chem. 2003. P. 2920–2923.
40. Riley C. M., Ross D. L., Velde D. V., Takasava F. // J. Pharm. Biomed. Anal. 31993. V. 11. P. 49–59.
41. Olivera M. E., Mazziere M. R., Manzo R. H. // Pharm. Sci. 2000. V. 10. P. 251–256.
42. Sakai M., Hara A., Anjo S., Nakamura M. // J. Pharm. Biomed. Anal. 1999. V. 18. P. 1057–1067.
43. Alovero F. L., Olivera M. E., Manzo R. H. // J. Antimic. Agents. 2003. V. 21. P. 446–451.
44. Polishchuk A. V., Gerasimenko A. V., Gayvoronskaya K. A., Karaseva E. T. // Acta Cryst. 2008. E64. m931–m932.
45. Gerasimenko A. V., Karaseva E. T., Polishchuk A. V. // Acta Cryst. 2008. E64. m378.
46. Baenziger N. C. // Acta Cryst. C. 1986. V. 42. P. 1505–1509.
47. Европейский патент № 49593 / C. I. Fox, S. M. Modak // Chem. Abstr. 1982. V. 97. 78883.
48. Li Y., Chen Z., Xiong R. et al. // Inorg. Chem. Commun. 2003. V. 6. P. 819–822.
49. Vieira LM., de Almeida M. V., Lourenco M. C. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2009. V. 44. P. 4107–4111.
50. Vieira LM., de Almeida M. V., de Abreu H. A. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2009. V. 362. P. 2060–2064.
51. Refat M. S. // Spectrochim. Acta. Part A. 2007. V. 68. P. 1393–1405.
52. Gouvea L. R., Garcia L. S., Lachter D.R et al. // Eur. J. Med. Chem. 2012. V. 55. P. 67–73.
53. Tanimoto M. K., Dias K., Dovidauskas S., Nikolaou S. // J. Coord. Chem. 2012. V. 65, № 9. P. 1504–1517.
54. Chen Z., Liang H., Hu H. et al. // Inorg. Chem. Commun. 2003. V. 6. P. 241–243.
55. Патент Германии № 4428985 / D. Dolenc, B. Sket, M. Barbo et al. // Chem. Abstr. 1996. V. 124. 305631.
56. Turel I., Leban I., Bukovec P., Barbo M. // Acta Cryst. Sect. C. 1997. V. 53. P. 942–943.
57. Патент Японии № 6157548 / M. Ritsumasa, S. Sadahiro, U. Keiji // Chem. Abstr. 1995. V. 122. 132997.
58. Патент Китая № 101830921 / S. Feng, S. Han, M. He et al. // Chem. Abstr. 2010. V. 153. 505968.
59. Sadeek S. A., Ei-Shwiniy W. H. // J. Mol. Struct., 2010. V. 977. P. 243–253.
60. Muslu H., Golcu A., Tumer M., Ozsoz M. // J. Coord. Chem. 2011. V. 64, № 19. P. 3393–3407.
61. Abd El-Halim H. F., Mohamed G. G., El-Dessouky M. M., Mahmoud W. H. // Spectrochim Acta A. 2011. V. 82. P. 8–19.

62. Ocana J. A., Barragan F. J., Callejon M. et al. // *Microchim. Acta*. 2004. V. 144. P. 207–213.
63. Llorent Martinez E. J., Garcia Reyes J. F., Ortega Barrales P. Molina Diaz A. // *Anal. Chim. Acta*. 2005. V. 532. P. 159–164.
64. Wang X. L., Chen S. L., Zhao H. C. et al. // *Anal. Lett.* 2005. V. 38. P. 971–979.
65. Yang Z. J., Wang X. L., Qin W. D. et al. // *Anal. Chim. Acta*. 2008. V. 623. P. 231–237.
66. Kamruzzaman M., Alam A., Lee S. H. et al. // *Spectrochim. Acta A*. 2012. V. 86. P. 375–380.
67. Sun C., Ping H., Zhang M. et al. // *Spectrochim. Acta A*. 2011. V. 82. P. 375–382.
68. Turel I., Leban I., Zupancic M. et al. // *Acta Cryst. C*. 1996. V. 52. P. 2443–2445.
69. Toffoli P., Khodadad P., Rodier N. // *Acta Cryst. C*. 1988. V. 44. P. 470–472.
70. Полищук А. В., Карасева Э. Т., Чередниченко А. И. и др. // *Коорд. химия*. 2011. Т. 37, № 3. С. 215–222.
71. Shen L. L., Baranowski J., Pernet A. G. // *Biochemistry*. 1989. V. 28. P. 3879–3885.
72. Shen L. L., Mitscher L. A., Sharma P. N. et al. // *Biochemistry*. 1989. V. 28. P. 3886–3894.
73. Shen L. L., Kohlbrenner W. E., Weigl D., Baranowski J. // *J. Biol. Chem.* 1989. V. 264. P. 2973–2978.
74. Tornaletti S., Pedrini A. M. // *Biochim. Biophys. Acta*. 1988. V. 949. P. 279–286.
75. Falu G., Valisena S., Ciarrocchi G. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. V. 89. P. 9671–9677.
76. Palumbo M., Gatto B., Zagotto G., Palu G. // *Trends Microbiol.* 1993. V. 1. P. 232–251.
77. Drevensek P., Turel I., Ulrih N. P. // *J. Inorg. Biochem.* 2003. V. 96. P. 407–420.
78. Song G. W., He Y., Cai Z. X. // *J. Fluoresc.* 2004. V. 14. P. 705–722.
79. Robles J., Martin-polo J., Alvarez-Valtierra L. et al. // *J. Metal Based Drugs*. 2000. V. 7. P. 301–312.
80. Skauge T., Turel I., Sletten E. // *Inorg. Chim. Acta*. 2002. P. 239–247.
81. Lecomte S., Chenon M.-T. // *Int. J. Pharmaceutics*. 1996. V. 139. P. 105–112.
82. Drevensek P., Ulrih N. P., Majerle A., Turel I. // *J. Inorg. Biochem.* 2006. V. 100. P. 1705–1713.
83. Tan F., Guo M., Yu Q. S. // *Spectrochim. Acta*. 2005. V. 61^a. P. 3006–3012.
84. Yuan X. Y., Guo D. S., Wang L. L. // *Spectrochim. Acta*. 2008. V. 69A. P. 1130–1135.

Дополнительная литература

За период подготовки рукописи к изданию появились новые публикации по синтезу и свойствам фторхинолонов, приведенные ниже. В данном списке авторы указали и название работы.

1. Lippur K., Tiirik T., Kudrjashova M., Jarving I., Lopp M., Kanger T. Amination of quinolones with morpholine derivatives // *Tetrahedron*. 2012. V. 68. P. 9550–9555.
2. Qi Q. R., Pan J., Guo X. Q., Weng L. L., Liang Y. F. Synthesis and antibacterial activity of new fluoroquinolones containing a *cis*- or *trans*-cyclohexane moiety // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. V. 22. P. 7688–7692.
3. Odagiri T., Inagaki H., Sugimoto Yu., Nagamochi M., Miyauchi R. N., Kuroyanagi J., Kitamura T., Komoriya S., Takahashi H. Design, synthesis and biological evaluations of novel 7-[7-amino-7-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl]-8-methoxyquinolines with potent antibacterial activity against respiratory pathogens (1) // *J. Med. Chem.* 2013. V. 56(5). P. 1974–1983.
4. Plech T., Wujec M., Kosikowska U., Malm A., Rajtar B., Polz-Dacewicz M. Synthesis and *in vitro* activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. V. 60. P. 128–134.
5. Souto A., Montaños M. A., Balado M., Osorio C. R., Rodríguez J., Lemos M. L., Jiménez C. Synthesis and antibacterial activity of conjugates between norfloxacin and analogues of the siderophore vancomycin // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. V. 21. P. 295–302.
6. Lu K., Wu J., Wang J., Cao J., Sun Y., Guo H. Synthesis and *in vitro* antibacterial activity of quinolone/naphthyridone derivatives containing 3-alkoxyimino-4-(methyl)aminopiperidine scaffolds // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. V. 23. P. 1754–1759.
7. Li X., Zhang Y. K., Plattner J. J., Mao W., Alley M. R. K., Xia Y., Hernandez V., Zhou Y., Ding C. Z., Li J., Shao Z., Zhang H., Xu M. Synthesis and antibacterial evaluation of a novel tricyclic oxaborole-fused fluoroquinolone // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. V. 23. P. 963–966.
8. Zhou Y., Xu X., Sun Y., Wang H., Sun H., You Q. Synthesis, cytotoxicity and topoisomerase II inhibitory activity of lomefloxacin derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. V. 23. P. 2974–2978.
9. Gomez C., Ponien P., Serradji N., Lamouri A., Pantel A., Capton E., Jarlier V., Anquetin G., Aubry A. Synthesis of gatifloxacin derivatives and their biological activities against *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium tuberculosis* // *Bioorg. Med. Chem.* V. 21. P. 948–956.
10. Zhang H., Guo J., Li D., Ng M. T. T., Lee J. Y., Lv B., Ng C. W., Lee S., Shao F., Li T. Confirmation of quinolone-induced formation of gyrase-DNA conjugates using AFM // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. V. 23. P. 4622–4626.
11. Cheng G., Hao G., Dai M., Liu Z., Yuan Z. Antibacterial action of quinolones: from target to network // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. V. 66. P. 555–562.
12. Abdel-Aziz M., Park S. E., Abuo-Rahma G. E., Sayed M. A., Kwon Y. Novel *N*-4-piperazinyl-ciprofloxacin-chalcone hybrids: synthesis, physico-chemical properties, anticancer and topoisomerase I and II inhibitory activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. V. 69. P. 427–438.
13. Mentese M. Y., Bayrak H., Uygur Y., Mermer A., Ulker S., Kraoglu S. A., Demirbas N. Microwave assisted synthesis of some hybrid molecules derived from norfloxacin and investigation of their biological activities // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. V. 67. P. 230–242.

14. *Srivastava N., Kumar A.* Synthesis and study of 1-ethyl-3-carbohydrazide and 3-[1-oxo-2-hydrazino-3-{p-toluenesulfon}]quinolone derivatives against bacterial infections // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. V. 67. P. 464–468.
15. *Emami S., Ghafouri E., Faramarzi M. A., Samadi N., Irannejad H., Foroumadi A.* Mannich bases of 7-piperazinylquinolones and kojic acid derivatives: synthesis, *in vitro* antibacterial activity and *in silico* study // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. V. 68. P. 185–191.
16. *Chen P. T., Lin W. P., Lee A. R., Hu M. K.* New 7-[4-(4-(un)substituted)-piperazine-1-carbonyl]-piperazin-1-yl] derivatives of fluoroquinolone: synthesis and antimicrobial evaluation // *Molecules.* 2013. V. 18. P. 7557–7569.
17. *Xue J. H., Qian Q. M., Wang Y. S., Meng X. L., Liu L.* Resonance light scattering determination of metallothioneins using levofloxacin-palladium complex as a light scattering probe // *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectroscopy.* 2013. V. 102. P. 205–211.
18. *Li H., Bu X., Lu J., Xu C., Wang X., Yang X.* Interaction study of ciprofloxacin with human telomeric DNA by spectroscopy and molecular docking // *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectroscopy.* 2013. V. 107. P. 227–234.
19. *Yang Y., Gao H.* Theoretical structure and vibrational spectra of ciprofloxacin: density functional theory study // *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectroscopy.* 2013. V. 102. P. 134–141.
20. *Razuc M., Garrido M., Caro Y. S., Teglia C. M., Goicoechea H. C., Band B. S. F.* Hybrid hard- and soft-modeling of spectrophotometric data for monitoring of ciprofloxacin and its main photodegradation products at different pH values // *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectroscopy.* 2013. V. 106. P. 146–154.
21. *Huber P. C., Reis G. P., Amstalden M. C. K., Lancellotti M., Almeida W.P.* Synthesis, spectroscopic characterizations and antimicrobial activity of copper and zinc complexes of levofloxacin, ciprofloxacin and 3-carboxy-4-quinolone // *Polyhedron.* 2013. V. 57. P. 14–19.
22. *Uivarosi V.* Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: an update (Review) // *Molecules.* 2013. V. 18. P. 11153–11197.

Научное издание

*ЧАРУШИН Валерий Николаевич
НОСОВА Эмилия Владимировна
ЛИПУНОВА Галина Николаевна
ЧУПАХИН Олег Николаевич*

ФТОРХИНОЛОНЫ: СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ

Редактор *Е.Б. Гугля*
Оригинал-макет: *Д.А. Воробьев*
Оформление переплета: *Д.Б. Белуха*

Подписано в печать 18.11.2013. Формат 60×90/16. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 20. Уч.-изд. л. 22. Тираж 250 экз.
Заказ №

Издательская фирма «Физико-математическая литература»
МАИК «Наука/Интерпериодика»
117997, Москва, ул. Профсоюзная, 90
E-mail: fizmat@maik.ru, fmlsale@maik.ru;
<http://www.fml.ru>

Отпечатано с электронных носителей издательства
в ОАО «Первая Образцовая типография»
Филиал «Чеховский Печатный Двор»
142300, Московская область, г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1
Сайт: www.chpk.ru. E-mail: marketing@chpk.ru
факс 8 (496) 726-54-10, тел. 8 (495) 988-63-87