

Г. Н. Липунова^{1,2}, Э. В. Носова^{2*}, В. Н. Чарушин^{1,2}

**ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ БЕНЗИМИДАЗОЛЫ
И ИХ [a]- И [b]ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ:
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
(ОБЗОР)**

Обобщены и систематизированы литературные данные 1992–2013 гг. по методам синтеза и биологической активности фторсодержащих бензимидазолов и их [a]- и [b]гетероаннелированных производных.

Ключевые слова: нуклеозиды, фторбензимидазолы, аннелирование, биологическая активность, реакции циклоконденсации, циклоприсоединение.

Производные бензимидазола занимают важное место среди лекарственных препаратов. Так, в медицине широко применяются спазмолитик дибазол, нейролептики пимозид, дроперидол, антигистаминный препарат астемизол, высокоэффективный противоязвенный препарат омепразол и др. [1]. Бензимидазольный фрагмент присутствует в структуре и других препаратов с различной биологической активностью: противоязвенной [2], противовирусной [3], противоопухолевой [4], противогрибковой [5].

Известно, что введение атомов фтора в молекулу гетероциклических соединений приводит к значительному повышению биологической активности; некоторые из таких производных уже в 1980-е гг. использовались в качестве лекарственных препаратов [6]. Не стали исключением и соединения ряда бензимидазола [7]. Фтор- и дифторбензимидазолы являются составной частью модифицированных нуклеозидов [8]. Производные бензимидазола используются как строительные блоки для синтеза непептидных антагонистов рецептора ангиотензина II [9, 10].

Описаны различные методы получения производных бензимидазола [11], но лишь немногие из них применяются для синтеза фторсодержащих аналогов. В обзорной статье по производным бензимидазола, содержащим атомы фтора [12], соединения классифицированы на основании положения атома фтора или фторсодержащей группы в бензимидазольной системе. Основное внимание в нём уделяется производным бензимидазола, содержащим атомы фтора в заместителях, в то время как сведения о производных с атомами фтора, непосредственно связанными с атомами углерода бензимидазольного кольца, очень ограничены. В обзоре отсутствуют данные о гетероаннелированных производных бензимидазола, мало внимания уделено биологической активности.

В данном обзоре представлены методы синтеза и биологическая активность фторсодержащих бензимидазолов и их [a]- и [b]гетероаннелированных производных, в которых атомы фтора связаны непосредственно с атомами углерода бензимидазольного или аннелированного гетероцикла. Проанализированы данные, опубликованные по большей части с 1992 по 2013 г.

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.

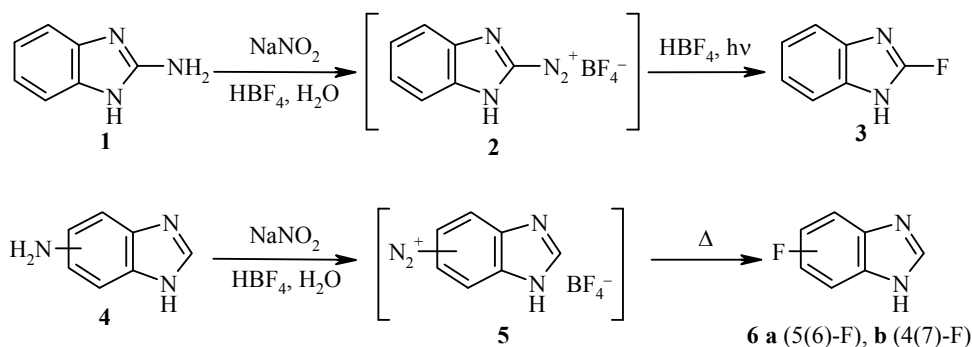
1. ФТОРБЕНЗИМИДАЗОЛЫ

1.1. Методы синтеза

Фторсодержащие бензимидазолы могут быть получены путём введения атомов фтора в бензимидазольный цикл или построением бензимидазольной системы на основе фторпроизводных бензола.

1.1.1. Реакция Шимана

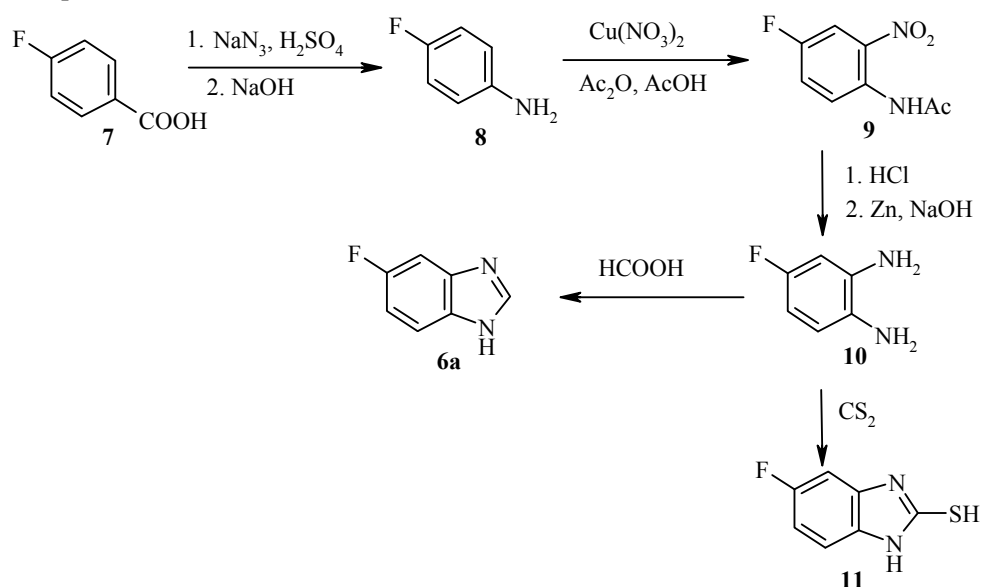
Замещение диазониевой группы на фтор – реакция Шимана – представляет собой исторически первый общий метод получения бензимидазолов, содержащих атом фтора как в имидазольном, так и в бензольном цикле [12, 13]. Диазотирование 2-амино-1*H*-бензимидазола (**1**) в борфтористоводородной кислоте и дальнейшее облучение раствора соли диазония **2** приводит к 2-фторбензимидазолу (**3**) с выходом 51%. Для получения фторбензимидазолов **6a, b** сухие тетрафторбораты диазония **5** подвергают термическому разложению при температуре 195 °С в случае 5(6)-фторпроизводных (выход 38%) и 130–140 °С в случае 4(7)-фторпроизводных (выход 17%). Этот способ позволяет вводить атом фтора и в замещённые бензимидазолы, но целевые продукты образуются с небольшими выходами.



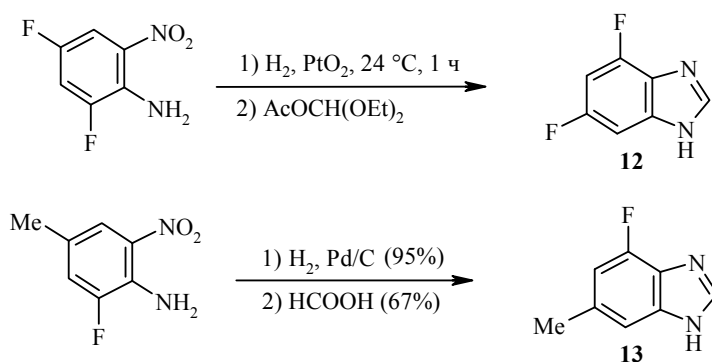
1.1.2. Реакции циклоконденсации

Наиболее распространённым методом синтеза фторбензимидазолов является достраивание имидазольного цикла к бензольному кольцу *o*-фенилендиаминов, содержащих от одного до четырёх атомов фтора [12]. Основная проблема состоит в подборе наиболее удобных и доступных исходных материалов, в качестве которых чаще всего используются фторанилины, фторнитроанилины, а также фторбензолы и их производные [14, 15]. Так, 5(6)-фторбензимидазол и его 2-замещённые аналоги были синтезированы конденсацией 4-фтор-*o*-фенилендиамина или его солянокислой соли с карбоновыми кислотами, причём использовалось несколько способов получения 4-фтор-*o*-фенилендиамина [16]. В одном из них исходным сырьём являлась *n*-фторбензойная кислота (**7**), взаимодействие которой с азотистоводородной кислотой приводит к *n*-фторанилину (**8**). Дальнейшее нитрование нитратом меди в уксусном ангидриде, снятие ацильной защиты с 2-нитроацетанилида **9**, восстановление цинком в щёлочной среде и последующая циклизация диамина **10** позволили синте-

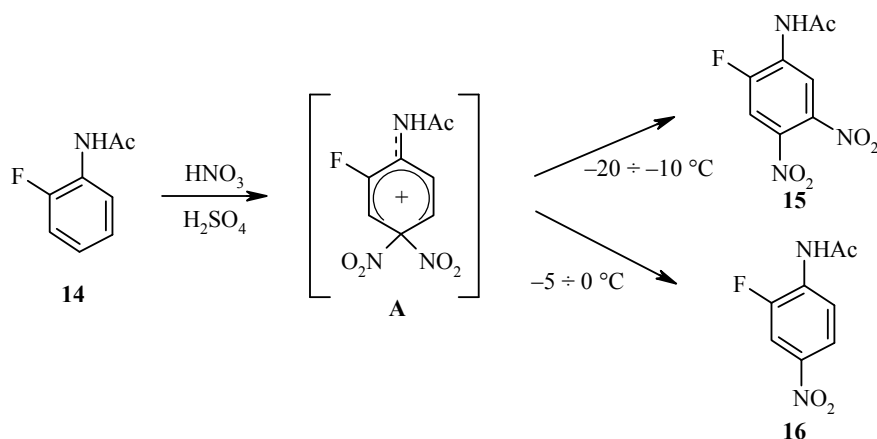
зировать 5(6)-фторбензимидазол (**6a**) и его 2-меркаптоаналог **11**. Однако данный способ применяли редко из-за высокой токсичности азотисто-водородной кислоты.



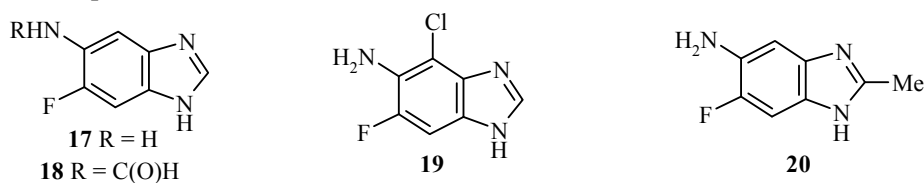
Предложены различные условия восстановления фторнитроанилинов, в том числе водородом в присутствии катализатора: PtO_2 [17], позднее Pd/C [14, 18], Ni-Ra [15]. Подбор катализатора, условий выделения диаминов и проведения циклоконденсации позволяет увеличить выходы производных бензимидазола. Если 4,6-дифторбензимидазол (**12**) получен с выходом 20% [17], то 4-фтор-6-метилбензимидазол (**13**) – с выходом 67%, а соответствующий ему диамин – с выходом 95% [18].



Варьирование условий нитрования фторанилинов выявило интересные факты. Так, авторами [14] показано, что нитрование *o*-фторацетанилида (**14**) дымящей азотной кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты при $-20\div-10^\circ\text{C}$ даёт динитросоединение **15**, а проведение реакции при $-5\div 0^\circ\text{C}$ – только мононитропроизводное **16**, которое не способно превращаться в динитропродукт **15** при дальнейшем нитровании. Этот факт объяснён тем, что процесс протекает через образование *инсо*- σ -комплекса **A**, который достаточно стабилен при $<-10^\circ\text{C}$ и медленно перегруппировывается в динитропроизводное **15**, а при более высокой температуре теряет нитрогруппу и даёт *n*-нитроацетанилид **16**.

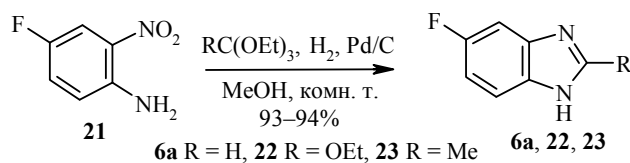


Изучены условия деацетилирования и восстановления соединения **15** и дальнейшая конденсация соответствующего *o*-фенилендиамин с карбоновыми кислотами. Следует отметить, что при использовании олова, соляной и муравьиной кислот и проведении реакции в атмосфере азота или аргона из реакционной смеси наряду с продуктом **17** были выделены соединения **18** и **19** в процентном соотношении 46:20:13, т. е. конденсация образующегося *o*-фенилендиамин сопровождалась формилированием аминогруппы и хлорированием бензольного кольца, по-видимому, до замыкания имидазольного цикла. Подобная реакция соединения **15** в уксусной кислоте даёт только 2-метилпроизводное **20** с выходом 39% [14].



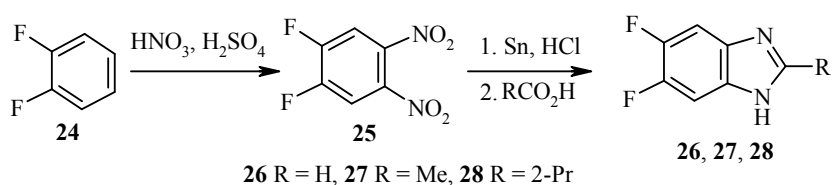
Конденсацию фторзамещённых *o*-фенилендиаминов с алифатическими карбоновыми кислотами проводят главным образом в кислой среде, а для ароматических или гетероциклических кислот используют и другие условия. Так, 4-фтор-*o*-фенилендиамин (**10**) с 4-хлорбензойной кислотой циклизируют в пиридине в присутствии POCl_3 , выход целевого продукта составляет 71% [19]. Синтез 2-(5-нитрофурил)-5-фторбензимидазола из 4-фтор-*o*-фенилендиамин и 5-нитрофуран-2-карбоновой кислоты был проведён с использованием этилполифосфата в качестве циклизующего агента. При этом в значительных количествах был выделен 2-(5-нитрофурил)-5-фтор-*N*-этилбензимидазол как побочный продукт [20].

Разработан удобный одnoreакторный синтез широкого ряда бензимидазолов из 2-нитроанилинов и ортоэфиров восстановительной циклизацией в метаноле при комнатной температуре [21]. Так, из анилина **21** получены фторсодержащие продукты **6a**, **22**, **23**. Метод привлекателен мягкими условиями, возможностью применения его для чувствительных к нагреву и кислотам 2-нитроанилинов и высокими выходами целевых продуктов.

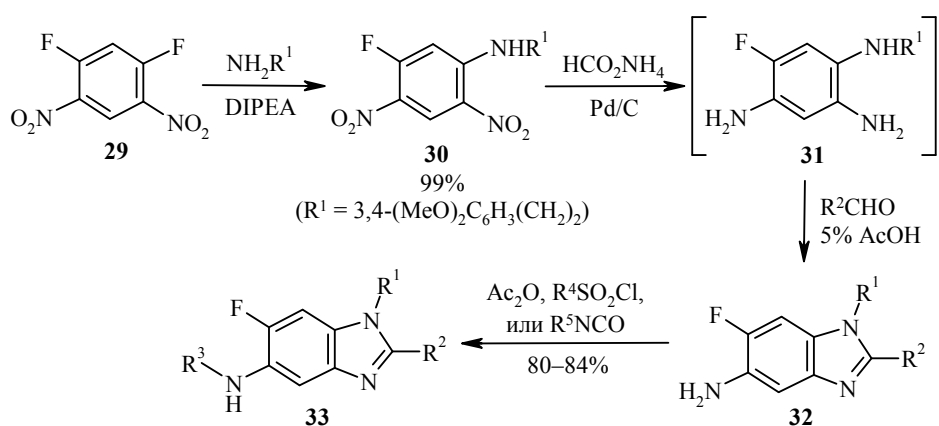


Следует отметить, что попытка провести сначала восстановление 2-нитроанилина (H_2 , Pd/C) до фенилендиамина, а затем циклизацию его с ортоэфиром в метаноле при комнатной температуре с катализатором и водородом или без них не увенчалась успехом. Циклизация происходила только в присутствии ортоэфира в процессе каталитического гидрирования 2-нитроанилинов. Найденны оптимальные условия: соотношение 2-нитроанилин–ортоэфир–катализатор, 1:2:10, метанол в качестве растворителя, атмосфера водорода, перемешивание при комнатной температуре и каталитическое количество (капля) уксусной кислоты. В этих условиях соединения **6a**, **22**, **23** образуются за 8 ч с выходами 93–94 % [21].

5,6-Дифторбензимидазолы **26–28** получены из 1,2-дифторбензола (**24**) путём последовательных стадий нитрования до 4,5-динитро-1,2-дифторбензола (**25**), восстановления и конденсации промежуточного дифтор-*o*-фенилендиамина с карбоновыми кислотами [22].



Авторами [23] разработан удобный жидкофазный синтез полизамещённых 5-аминобензимидазолов на основе коммерчески доступного 2,4-динитро-1,5-дифторбензола (**29**). Нуклеофильное замещение одного атома фтора в соединении **29** амином в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA) и последующее восстановление нитрогруппы в полученном анилине **30** при комнатной температуре приводит к образованию интермедиата **31**, который без выделения вводит в реакцию конденсации с альдегидом в слабокислой среде. Образование бензимидазольного цикла протекает в мягких условиях (перемешивание при комнатной температуре в течение ночи) без дополнительных окислителей. Избыток альдегида, необходимый для предотвращения окисления соединения **31**, удаляют с помощью аминотилированного полистирола. После хроматографической очистки на силикагеле выходы



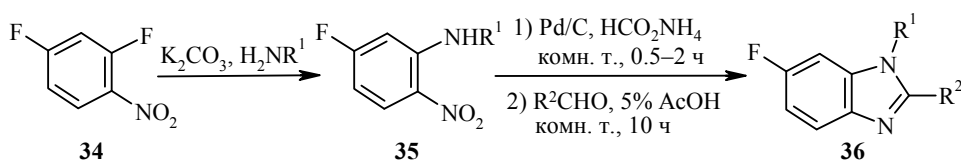
$\text{R}^1 = i\text{-PrO}(\text{CH}_2)_3, \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2)_2$;

$\text{R}^2 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, 3,4\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2, 2\text{-тиенил}$;

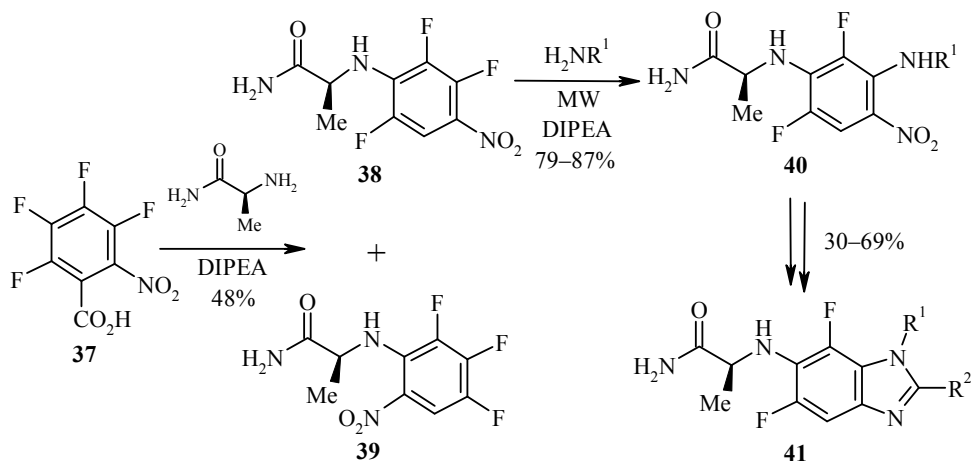
$\text{R}^3 = \text{Ac}, \text{R}^4\text{SO}_2, \text{R}^5\text{NHCO}; \text{R}^4 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; \text{R}^5 = \text{Bn}, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$

соединений **32** составляют 80–84% в расчёте на соединение **30**. Свободная аминогруппа в соединениях **32** далее модифицировалась путём ацилирования ангидридами, изоцианатами или сульфонилхлоридами с образованием производных **33**, выходы которых составили 59–80% в расчёте на интермедиат **30**. Следует отметить, что и в этом случае процесс проводили при комнатной температуре, а избыток реагента удаляли с помощью аминотилированного полистирола.

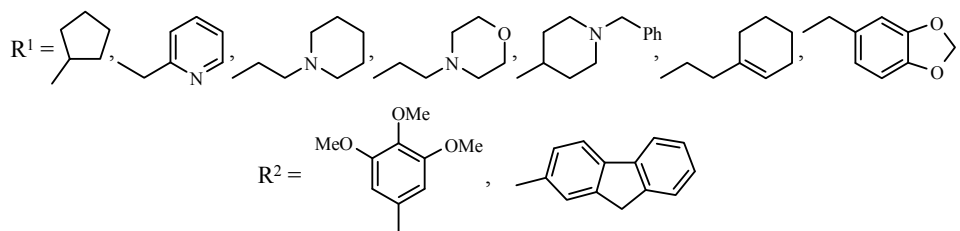
Позднее этот метод в улучшенном варианте был использован для получения других моно- и дифторпроизводных бензимидазола [24]. Так, 6-фторбензимидазолы **36** были синтезированы из 2,4-дифторнитробензола (**34**). Кипячение последнего с 1 экв. первичного амина и избытком безводного K_2CO_3 в ацетоне в течение 24 ч приводило к соединениям **35** с выходами 74–88%. Каталитическое восстановление нитрогруппы и последующая циклизация давали 6-фторбензимидазолы **36** с выходами 56–70%.



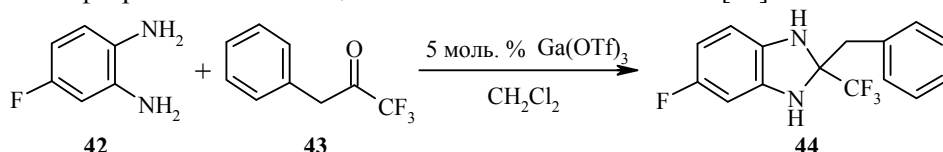
В качестве сырья для синтеза 5,7-дифторбензимидазолов использовалась 2,3,4,5-тетрафтор-6-нитробензойная кислота (**37**) [24]. Её взаимодействие с (*L*)-2-аминопропанамидом в присутствии DIPEA при комнатной температуре приводило к замещению фтора как в *para*-, так и в *ortho*-положении по отношению к нитрогруппе и сопровождалось декарбоксилированием (продукты **38** и **39** в соотношении 1:1). Продукт **38** подвергали аминodefторированию в условиях микроволнового облучения. Полученные таким образом соединения **40** восстанавливали и вводили в конденсацию с альдегидами в условиях, описанных для синтеза соединений **31** и **32** (но без использования аминотилированного полистирола для удаления избытка альдегида). Выходы целевых бензимидазолов **41** составили 30–69%.



Вышеописанные методы позволили получить бензимидазолы **33**, **36**, **41** с широким набором заместителей в положениях 1 и 2 с целью изучения биологической активности:



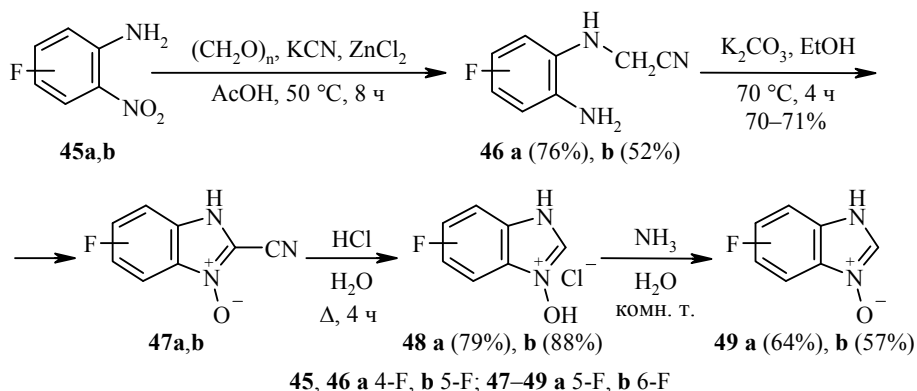
Циклоконденсация диамина **42** с трифторметилбензилкетонам **43** в присутствии в качестве кислоты Льюиса ~5 моль. % Ga(OTf)₃ в хлористом метиле при 100 °С в течение 2 ч с выходом 84% приводит к образованию в однореакторном режиме тризамещённого бензимидазолина **44**, содержащего атомы фтора в бензольном цикле и алкильном заместителе [25].



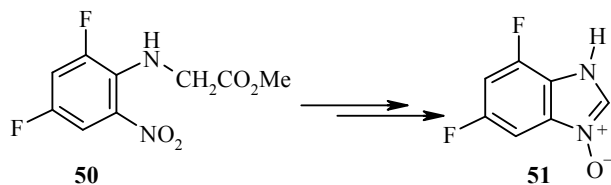
1.1.3. Другие методы

Описано несколько способов построения бензимидазольной системы для синтеза отдельных представителей фторбензимидазолов.

Циклизация *N*-замещённых *o*-нитроанилинов. На основе замещённых *o*-нитроанилинов, минуя стадию восстановления, были получены оксиды фторбензимидазолов. Так, смесь *o*-нитроанилинов **45**, содержащих в положениях 4(5) атомы фтора, параформальдегида, KCN и ZnCl₂ в уксусной кислоте нагревают при 50 °С в течение 8 ч. Полученные *N*-цианометил-*o*-нитроанилины **46**, легко циклизуются в основной среде в 1*H*-бензимидазол-3-оксиды **47**. Кислотный гидролиз цианогруппы и декарбоксилирование приводят к образованию гидрохлоридов **48**, которые при нейтрализации водным аммиаком дают незамещённые по положению 2 1*H*-бензимидазол-3-оксиды **49** [26].

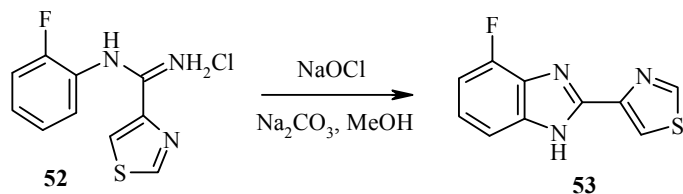


В последующей работе этой же группой авторов было показано, что наличие второго атома фтора в *o*-положении к аминогруппе соединения **50** не меняет направления реакции в аналогичных условиях и также приводит к образованию бензимидазол-3-оксида **51** с выходом 85% [27].

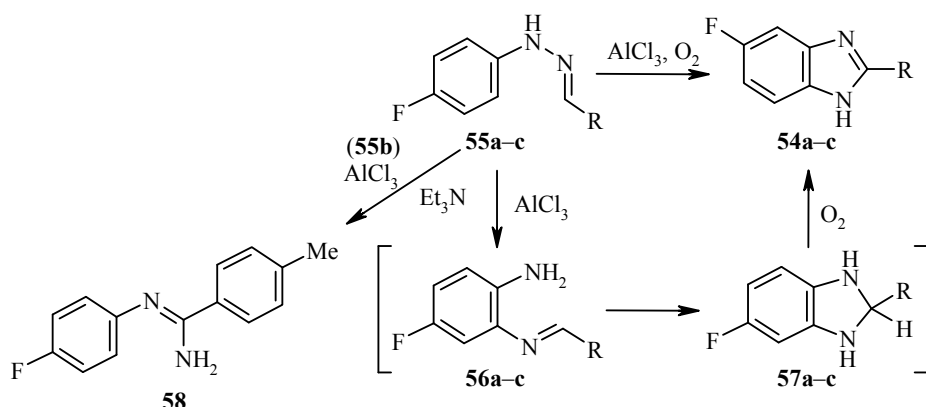


Следует отметить, что при введении других заместителей (NO₂, CF₃, Cl) в соединения типа **50** продуктами основно-индуцируемой циклизации чаще служили 1-гидрокси-2,3-хиноксалиндионы и производные диаминоазоксибензола, а не бензимидазолксиды [27].

Окислительная циклизация *N*-ариламидинов. Доступными предшественниками в синтезе бензимидазолов являются *N*-ариламидины, легко образующиеся из ароматических аминов и нитрилов или имидатов и способные к циклизации в окислительной среде. Кипячение метанольного раствора смеси гидрохлорида *N*-(2-фторфенил)тиазол-4-карбоксамидина (**52**) и гипохлорита натрия в присутствии карбоната натрия в течение 30 мин приводит к образованию 4-(4-фторбензимидазол-2-ил)тиазола (**53**) с выходом 75% [28]. Способ позволяет широко варьировать заместители в положении 2 бензимидазола.



Перегруппировка арилгидразонов ароматических альдегидов. В работе [29] описан синтез 2-арил-6-фторбензимидазолов **54** взаимодействием (4-фторфенил)гидразонов ариальдегидов **55** с трёхкратным мольным избытком AlCl₃ (без растворителя) при температуре 180–190 °С в течение 3 ч. На основании экспериментальных данных авторы предполагают, что реакция протекает по типу "орто-семидиновой" перегруппировки с разрывом связи N–N и образованием промежуточных *o*-аминоазометинов **56**, которые циклизуются в 2,3-дигидробензимидазолы **57**. Последующее окисление кислородом воздуха приводит к целевым продуктам – бензимидазолам **54**, выходы которых невысоки: от 7 до 30%.



55–57 а R = Ph, б 4-MeC₆H₄, в 2-нафтил

При нагревании гидразона **55b** со смесью $AlCl_3$ и триэтиламина (мольное соотношение 1:1) образуются *N*-(4-фторфенил)бензамидин **58** с выходом 65% и только следовые количества бензимидазола **54b**. В то же время авторы [29] отрицают трансформацию гидразонов **55** в бензимидазолы **54** через образование амидинов, поскольку последние под действием $AlCl_3$ не циклизуются в бензимидазолы **54**. Эти несколько противоречивые данные не позволяют полностью согласиться с предлагаемой схемой и, очевидно, требуют дополнительных исследований.

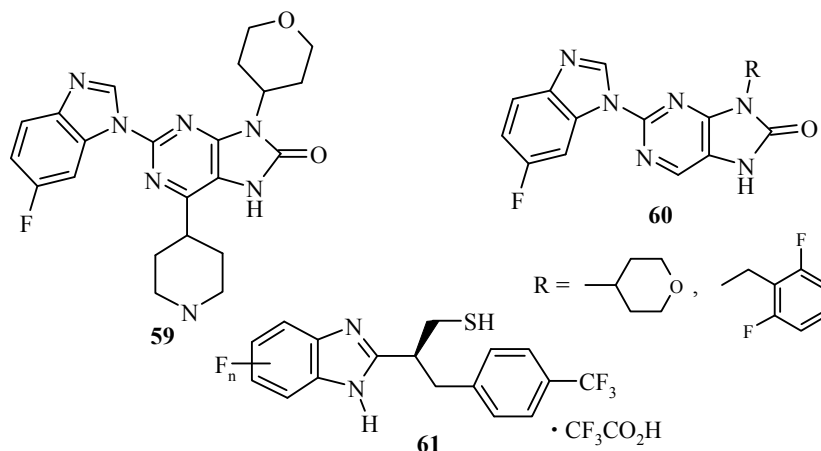
1.2. Биологическая активность

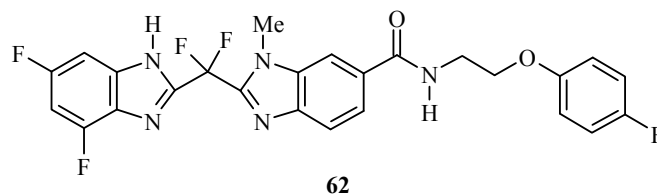
Некоторые 1-замещённые бензимидазолы были запатентованы как соединения, используемые для лечения болезней, связанных с блокированием кальциевых каналов центральной нервной системы [30]. Так, 4-фтор-1-(4-иодфенил)бензимидазол проявил себя как активный блокатор кальциевых каналов L-типа.

6-Фторбензимидазол **59**, содержащий в положении 1 фрагмент дизамещённого пуринона, показал высокую активность в качестве иммунодепрессанта [31]. Производные 6-фторбензимидазола **60** с моновзамещённым фрагментом пуринона описаны как новый класс ингибиторов тирозинкиназы Janus 3 (JAK3) [32]. Эти соединения продемонстрировали высокую активность к киназе и прекрасные фармакокинетические характеристики.

2-Замещённые бензимидазолы **61**, содержащие от 1 до 4 атомов фтора исследованы как непептидные ингибиторы неприлизина, который включается в метаболизм ряда регуляторных пептидов нервной, кардиоваскулярной, иммунной систем [33]. Полученные данные о способности связывания соединений **61** с рецептором подтвердили, что фтор с его высокой отрицательной зарядовой плотностью и низкой поляризуемостью предпочитает ориентировать такое соединение в электроположительные области рецепторных мест.

Производные бис(бензимидазол-2-ил)метана, в том числе фторсодержащее соединение **62**, проявили себя как ингибиторы триптазы [34]. Поскольку ингибирование тучных клеток триптазы оказалось важным моментом для аллергических и воспалительных заболеваний, был осуществлён синтез новых производных такого типа. Разработаны два метода введения в структуру **62** гем-дифторного фрагмента: использование электрофильного фторирующего агента *N*-фтор-бис(фенилсульфонимида) и пошаговое введение двух бензимидазольных циклов.

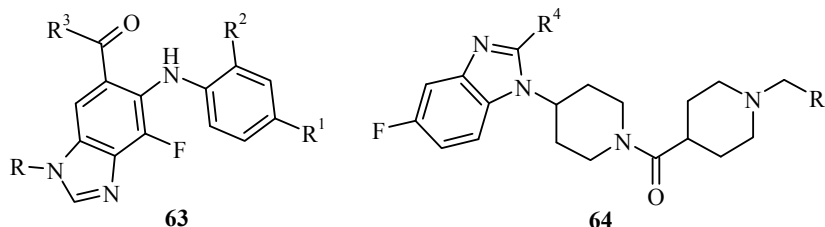




62

Серия патентов посвящена изучению группы производных 4-фторбензимидазол-6-карбоновой кислоты **63**, проявивших высокую активность в качестве ингибиторов митогенактивированной протеинкиназы (МЕК) – нового класса противоопухолевых препаратов [35–43]. Разработаны удобные методы синтеза, фармацевтические составы и комбинации.

Производные 5-фторбензимидазолов **64**, содержащие в положении 1 фрагмент *N*-замещённого пиперидина, исследованы в качестве антагонистов гистаминовых H3-рецепторов [44–46]. Эти соединения оказались полезными в лечении аллергических заболеваний, а в сочетании с препаратами, подавляющими аппетит, – в лечении ожирения, связанных с ним расстройств и диабета.



63

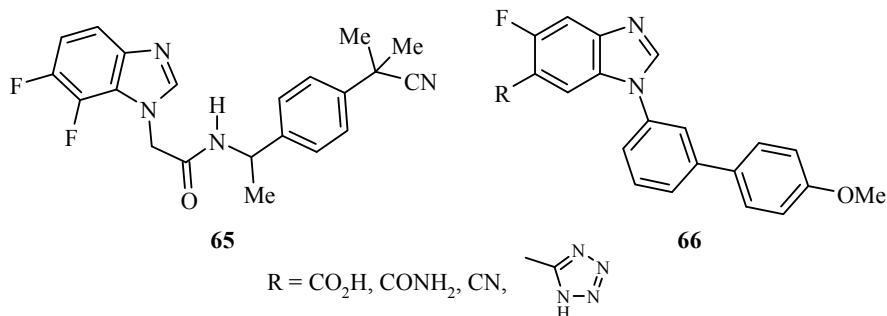
64

R = H, Me; R¹ = Br, I; R² = Cl, F, Me; R³ = OH, NHO(CH₂)₂OH;

R⁴ = *n*-Pr, 2-пиридил; R⁵ = ,

6,7-Дифторпроизводное бензимидазола **65** показало выраженную антагонистическую активность по отношению к ваниллоидному рецептору подтипа 1 [47]. Данное соединение полезно при лечении таких заболеваний, как остеоартриты, хронические тендиниты, боли в области таза, периферическая невропатия и др.

Синтезирована и исследована серия 5-фтор-1-арилпроизводных бензимидазола **66**, проявивших высокую активность в качестве ингибиторов киназы COT (Cancer Osaka Thyroid) [48]. Соединения представляют интерес для лечения и предупреждения астмы, остеоартритов, ревматоидных артритов, нейродегенеративных заболеваний.

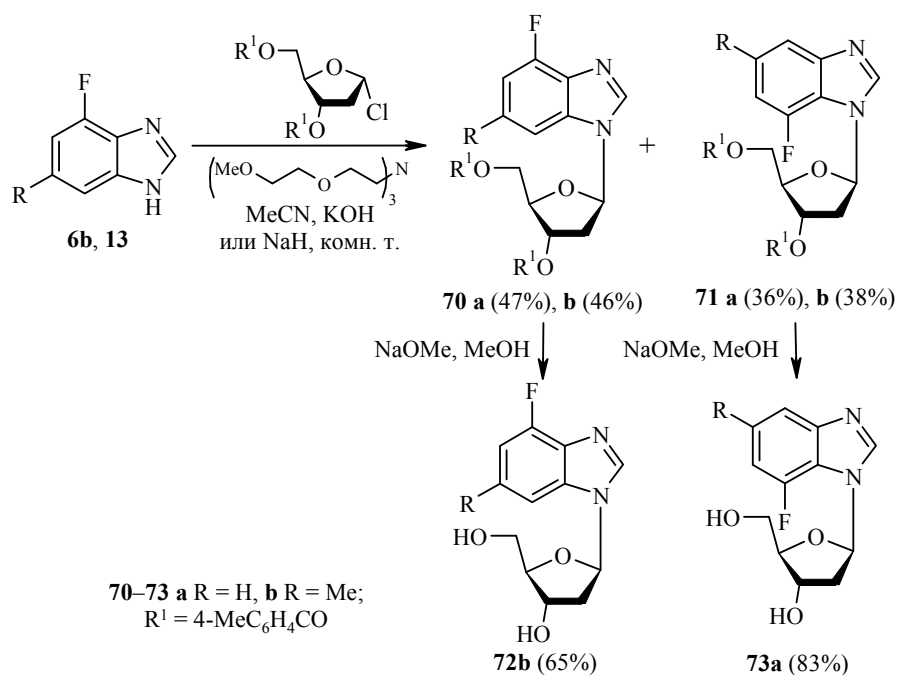


65

66

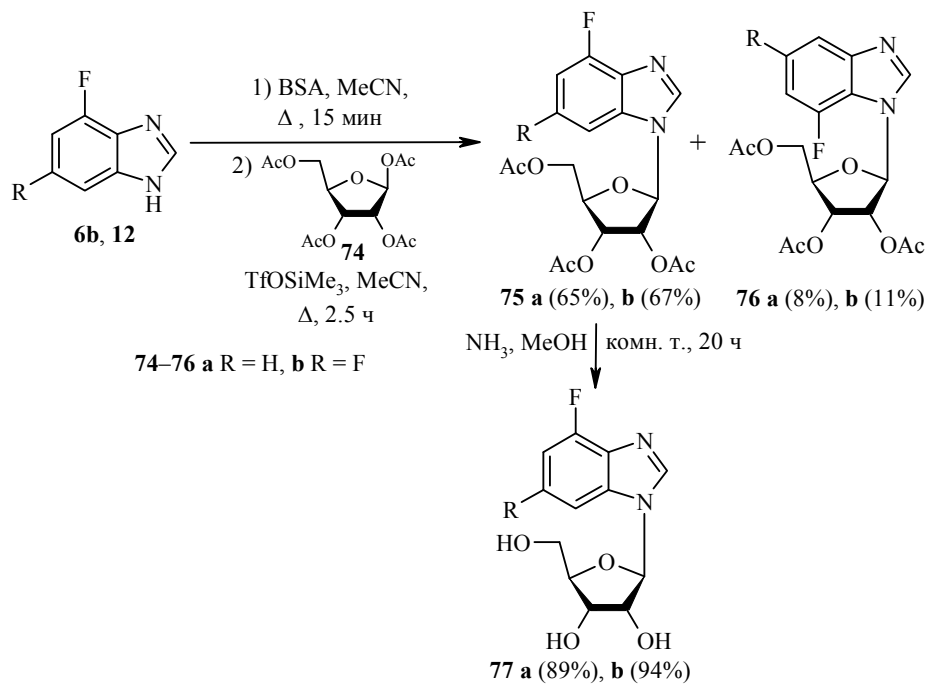
R = CO₂H, CONH₂, CN,

и **71**, которые были разделены хроматографически. Смесь соединений **70b** и **71b** при удалении защиты даёт только изомер **72b**.



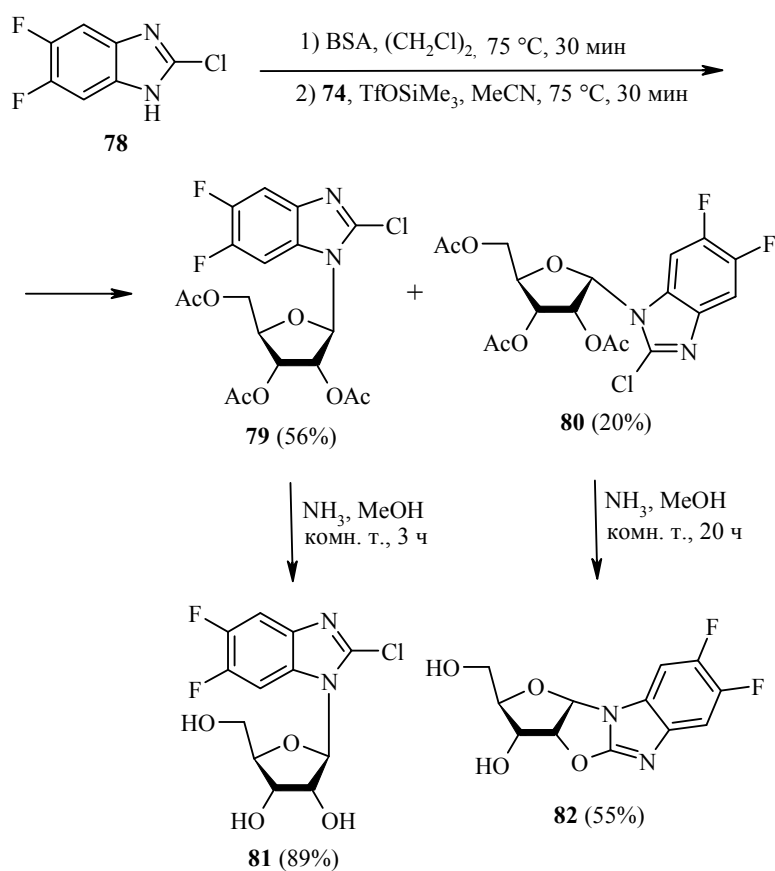
С помощью спектроскопии ЯМР продемонстрировано, что нуклеозид **72b** полностью изостерен дезоксигуанозину [18].

Рибозилирование 4-фторбензимидазола **6b** протекает более селективно, чем описанное выше дезоксирибозилирование. В реакции соединений **6b** и **12** с 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозой (**74**) в присутствии *N,O*-бис(три-

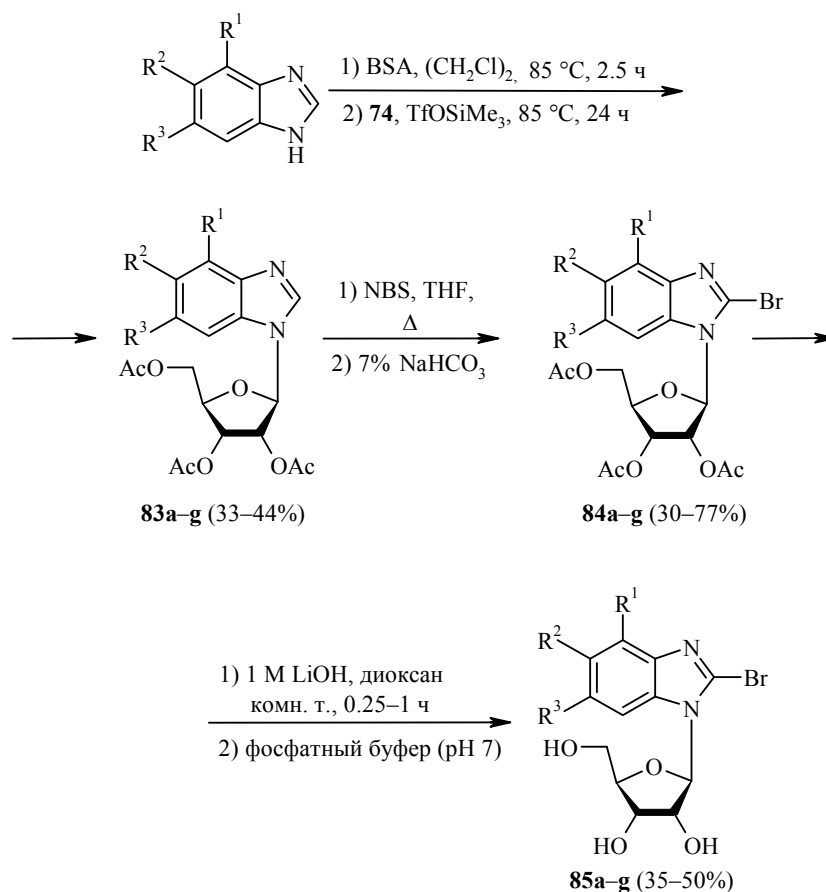


метилсилил)ацетамида (BSA) образуется смесь нуклеозидов **75a,b** и **76a,b** с существенным преобладанием первого изомера. После удаления ацильной защиты с высокими выходами были получены рибонуклеозиды **77a,b** [53].

В реакции 2-хлор-5,6-дифторбензимидазола **78** с 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-рибофуранозой (**74**) был получен β -нуклеозид **79** с примесью α -аномера **80** [54]. Удаление ацильной защиты в β -производном **79** привело к образованию 2-хлор-5,6-дифтор-1-(β -*D*-рибофуранозил)бензимидазола (**81**). В тех же условиях α -аномер **80** превращался в 2,2'-*O*-циклонуклеозид **82**. 5,6-Дифтор-рибонуклеозид **81** проявил более низкую активность в отношении цитомегаловируса человека и вируса герпеса HSV-1, чем соответствующие дихлор-, дибром- и диiodпроизводные [54].



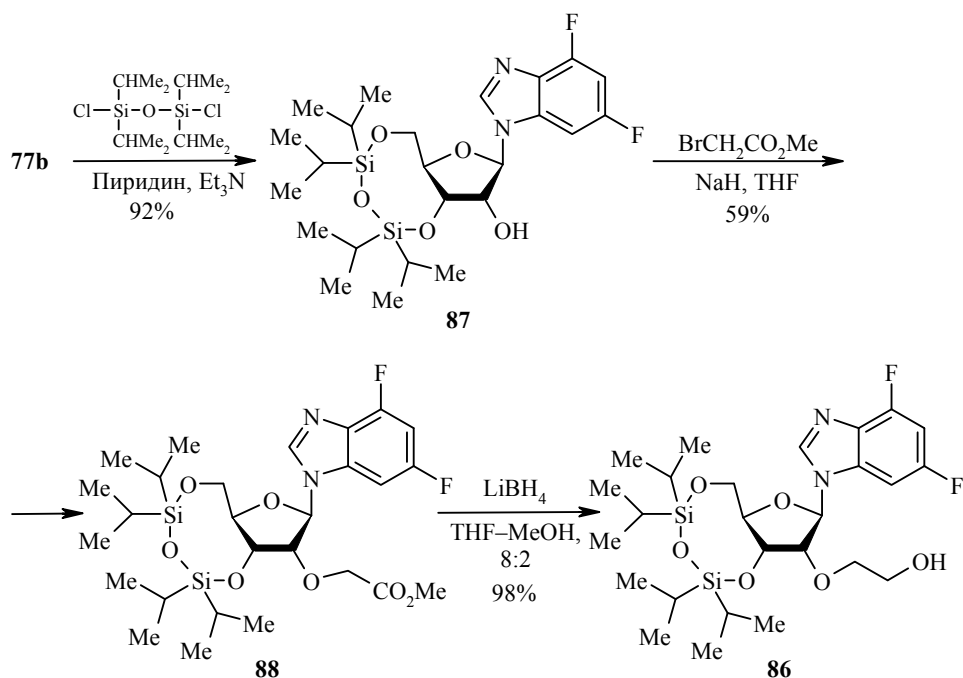
В ряду нуклеозидов на основе 2-бромбензимидазолов, фторированных по бензольному кольцу, также найдены вещества с высокой противовирусной активностью. Их синтез осуществлён путём бромирования фторсодержащих 1-(2,3,4-три-*O*-ацетил- β -*D*-рибопиранозил)-1*H*-бензимидазолов **83a-g** *N*-бромсукцинимидом (NBS). После удаления ацильной защиты из продуктов монобромирования **84a-g** получены гликозиды **85a-g**. 4-Фтор-5,6-дихлорбензимидазольное производное **85g** проявило высокую активность в отношении цитомегаловируса человека (штамм AD-169, выращенный на клетках лёгких эмбриона MRC5) – значение IC₅₀ составило 0.9 мкМ. Соединения **85a-g** оказались активными и в отношении вируса гепатита В (значения IC₅₀ 0.001–10 мкМ) [55].



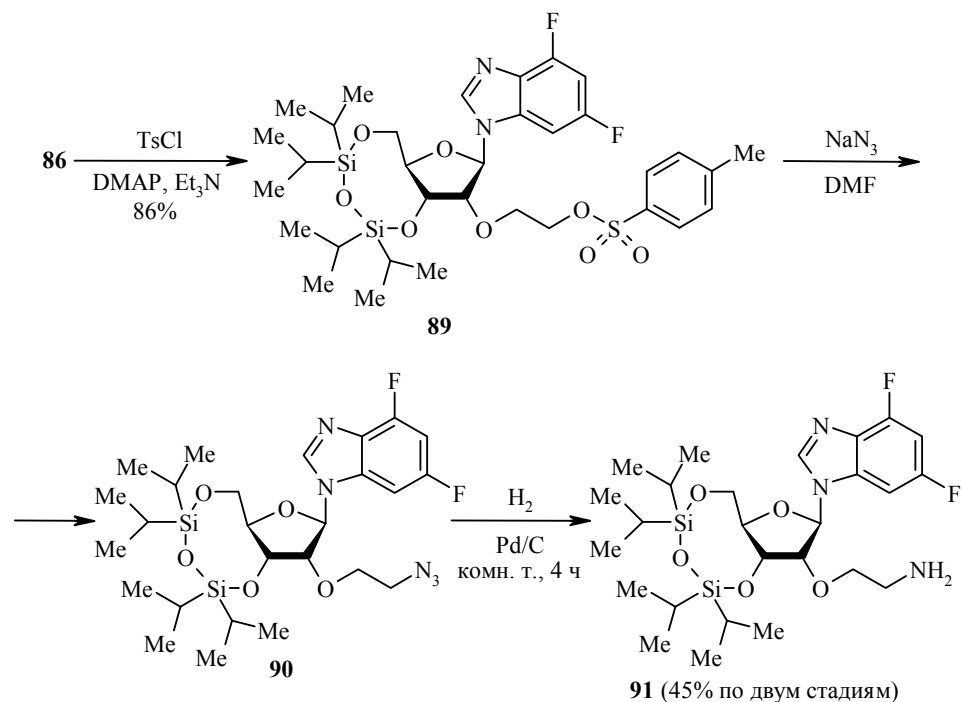
82–85 a $\text{R}^1 = \text{H, R}^2 = \text{R}^3 = \text{F}$; **b** $\text{R}^1 = \text{H, R}^2 = \text{F, R}^3 = \text{Cl}$; **c** $\text{R}^1 = \text{H, R}^2 = \text{Cl, R}^3 = \text{F}$;
d $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{F}$; **e** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{F, R}^3 = \text{Cl}$; **g** $\text{R}^1 = \text{F, R}^2 = \text{R}^3 = \text{Cl}$

Интерес к химически модифицированным РНК обусловлен возможностью их применения в медицине, в том числе для РНК-интерференции. Нуклеозиды на основе фторированных бензимидазолов перспективны для создания химически модифицированных РНК, а положение 2'-O привлекательно для введения функциональных групп, поскольку это положение не участвует в распознавании каталитической рибонуклеазной активности РНК-индуцированного комплекса. β -Аминоэтильный линкер популярен для получения модифицированных по положению 2' нуклеозидов на основе (4,6-дифтор-1*H*-бензимидазол-1-ил)- β -D-рибофуранозы [8, 53].

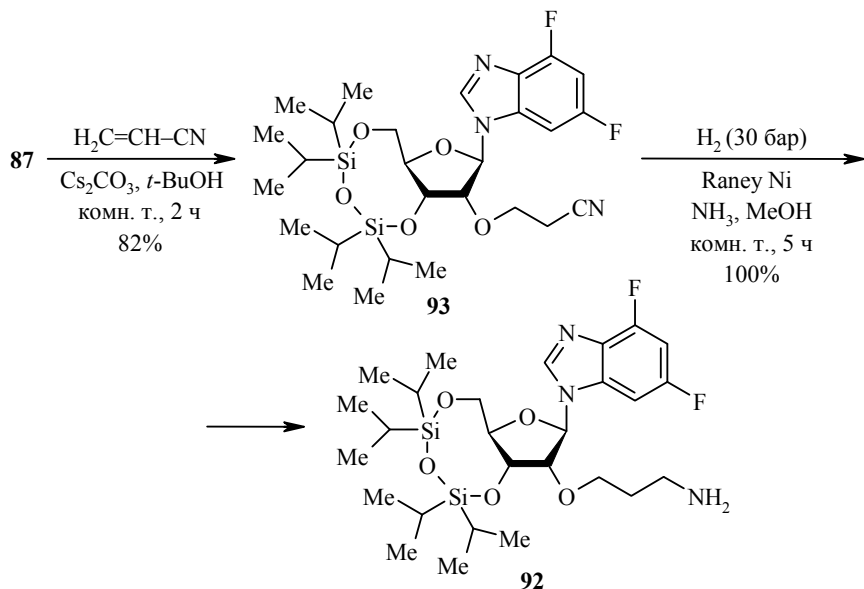
Описан синтез 2'-O-(β -аминоэтил)- β -D-рибофуранозы из β -гидроксиэтильного производного **86** [56]. Для получения соединения **86** был использован реагент Маркиевича (1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан), позволяющий одновременно защитить 3'- и 5'-гидроксильные группы нуклеозида **77b**. O-Алкилирование защищённого гликозида **87** по положению 2' действием метилового эфира бромуксусной кислоты в тетрагидрофуране в присутствии гидроксида натрия и последующее восстановление сложноэфирной группы соединения **88** позволили получить соединение **86** с высоким выходом.



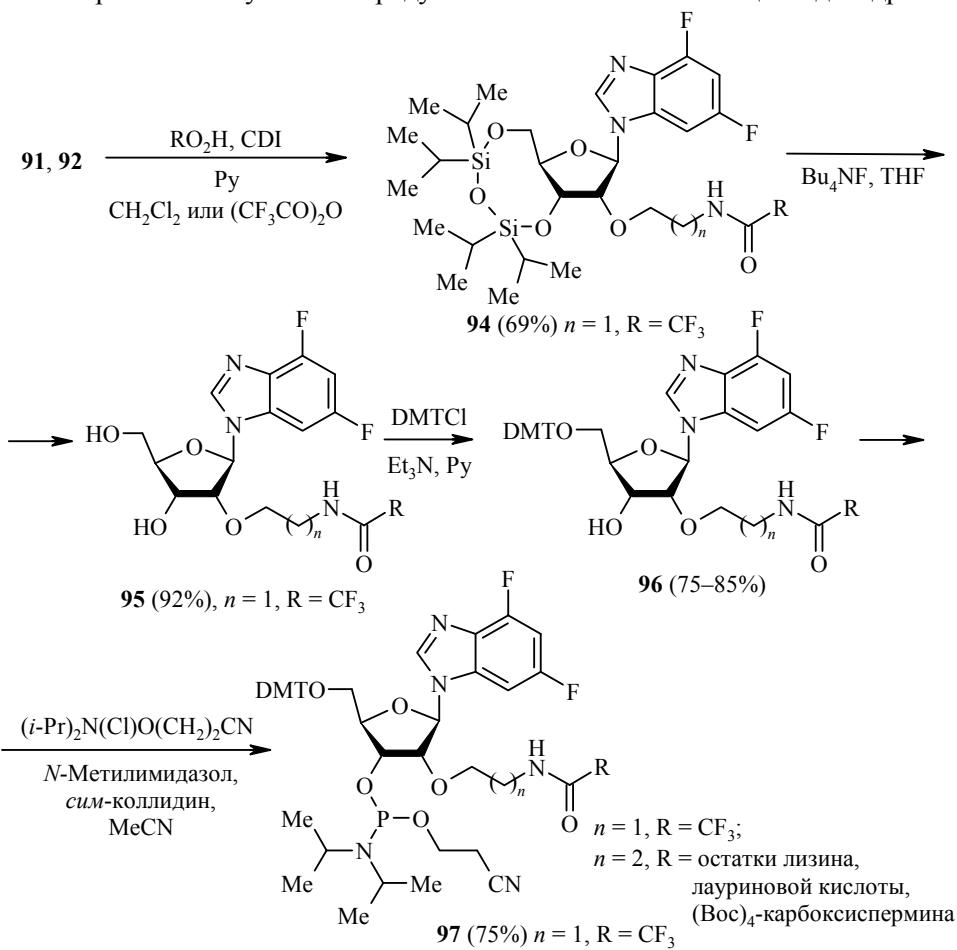
Далее соединение **86** подвергали тозилрованию. Образующийся при этом продукт **89** был превращён в азид **90**, гидрирование которого привело к образованию аминоэтильного производного **91** [56].



Для синтеза β-аминопропильного производного **92** соединение **87** вводили в реакцию цианоэтирования по Михаэлю с последующим гидрированием полученного соединения **93** водородом на никеле Ренея [57].

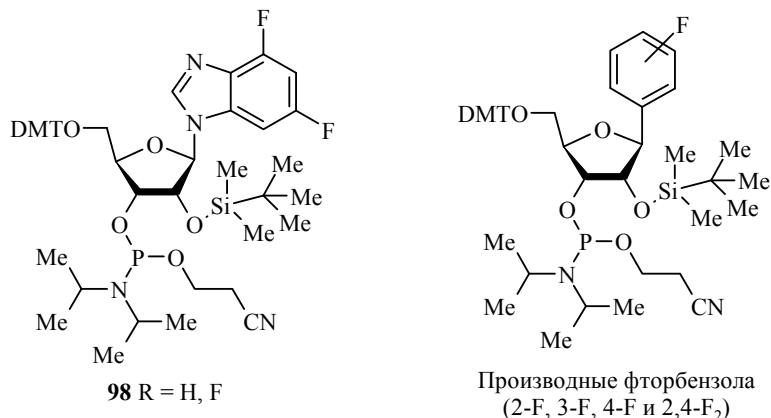


Соединения **91** и **92** использовались в синтезе малых интерферирующих РНК. Для усиления липофильности или катионного характера последних соединения **91**, **92** подвергали ацилированию по аминогруппе. После десилилирования полученных продуктов **94** и селективной защиты дигидрокси-



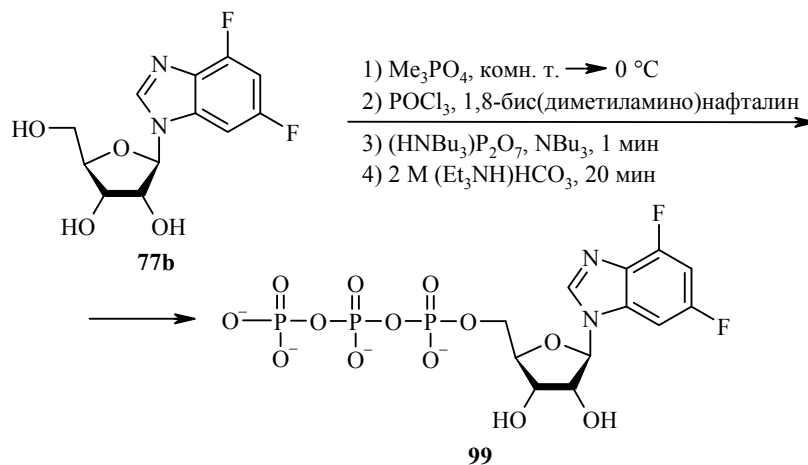
производного **95** по положению 5' действием 4,4'-диметокситригилхлорида (DMTCl) с высокими выходами были получены гликозиды **96**. Последние были превращены в фосфамиды **97**, которые были введены в структуру 12-мерных олигонуклеотидов 3'-AAGAAXGAAAAG, 5'-CUUUUCXUUCUU в качестве компонента X. Исследованы термодинамические параметры мономодифицированных дуплексов РНК на основе этих олигонуклеотидов [56, 57].

Изучены межмолекулярные взаимодействия в парах 12-мерных РНК (5'-CUUUUCXUUCUU и 3'-GAAAAGYAAGAA), содержащих в качестве модифицированных фрагментов производные фторбензимидазола **98a,b** (компонент X) и фторбензола (компонент Y) [58].



РНК-дуплекс с 4,6-дифторбензимидазольным нуклеозидом оказался на 1 °С более стабилен, чем дуплекс с 4-фторбензимидазольным нуклеозидом. Для нуклеозидных пар 2,4-дифторбензол–4-фторбензимидазол и 2,4-дифторбензол–4,6-дифторбензимидазол была экспериментально определена сила связывания (0.4 ккал/моль и 0.6 ккал/моль соответственно) и был сделан вывод о существовании слабой водородной связи F...H между модифицированными нуклеозидами [58].

На основе нуклеозида **77b** региоселективным методом Йошикавы, не требующим защиты 2'- и 3'-гидроксильных групп, синтезирован нуклеозид-5'-трифосфат **99**. Исследована реакционная способность соединения **99** в реакциях, катализируемых полимеразой, и показана его способность служить субстратом РНК-полимеразы T7 [59].



2. ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАННЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛЫ

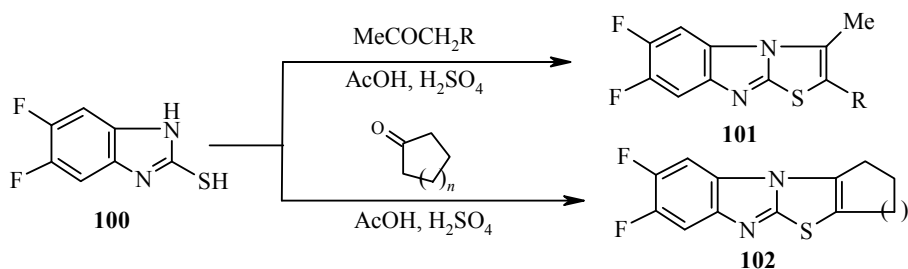
Гетероаннелированные производные бензимидазолов играют важную роль в медицинской химии. Среди них найдены вещества, проявляющие антибактериальную [60], противоопухолевую [61, 62], противовирусную [63, 64] активность. Синтез и изучение биологической активности новых представителей бензимидазогетероциклов, в том числе фторсодержащих, продолжает оставаться актуальным.

2.1. Методы синтеза

2.1.1. Реакции циклоконденсации

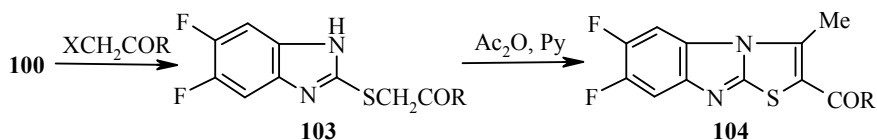
Реакции циклоконденсации широко применяются не только в синтезе самих бензимидазолов, но и их аннелированных производных. Так, новые *[a]*- и *[b]*-гетероаннелированные производные были получены на основе 2-замещённых фторсодержащих бензимидазолов.

Взаимодействием 2-мерkapто-5,6-дифторбензимидазола (**100**) с алифатическими кетонами, такими как ацетон, метилэтилкетон, ацетилацетон, бензоилацетон, ацетоуксусный эфир, в уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств серной кислоты были синтезированы 2-*R*-3-метил-6,7-дифтор[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолы **101** с выходами 30–40% [15].

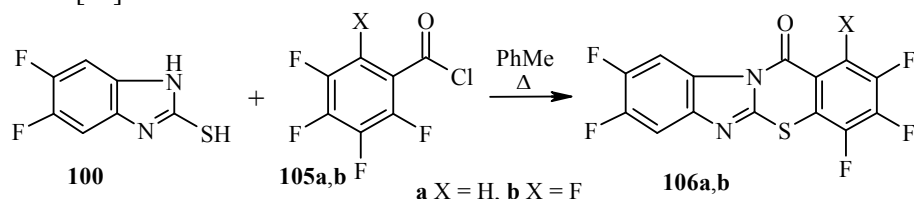


Алициклические кетоны (циклопентанон, циклогексанон, циклогептанон) в реакции с тиолом **100** образуют тетрациклические соединения **102** с выходами 45–60% [15].

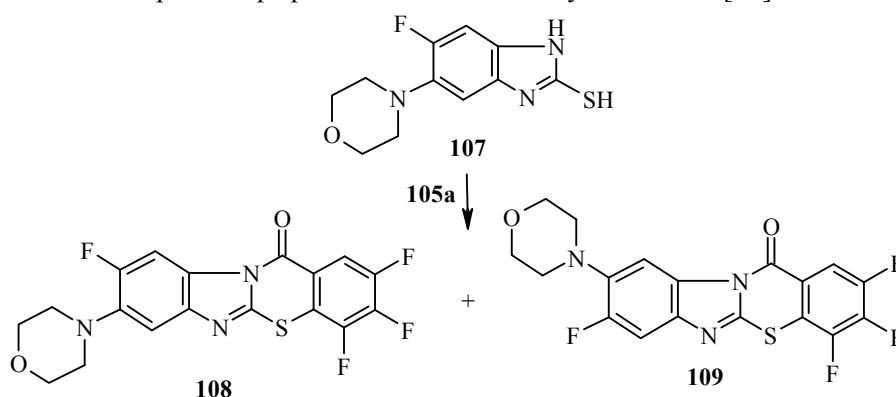
Для получения арил- и гетерилпроизводных фторсодержащих [1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолов использован двустадийный метод синтеза [15]. 5,6-Дифторбензимидазолы **103**, образующиеся при взаимодействии тиола **100** с α -галогенкетонами, подвергали нагреванию в смеси уксусного ангидрида с пиридином в течение 3 ч при 100–120 °С. В результате ацилирования и последующей циклодегидратации были получены 2-ароил-3-метил-6,7-дифтор[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолы **104**. При обработке соединений **103** уксусным ангидридом при комнатной температуре были выделены продукты *N*-ацетилирования, которые при нагревании также образуют тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолы **104**.



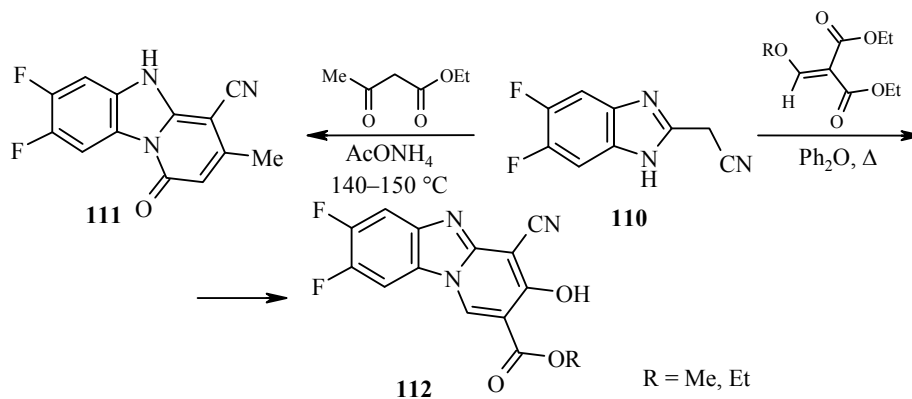
Кипячение 2-меркапто-5,6-дифторбензимидазола (**100**) с хлорангидридами тетра- и пентафторбензойной кислот **105a,b** в толуоле в течение 2–3 ч приводит к образованию бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазин-5-онов **106a,b** с выходами 67–94% [65].



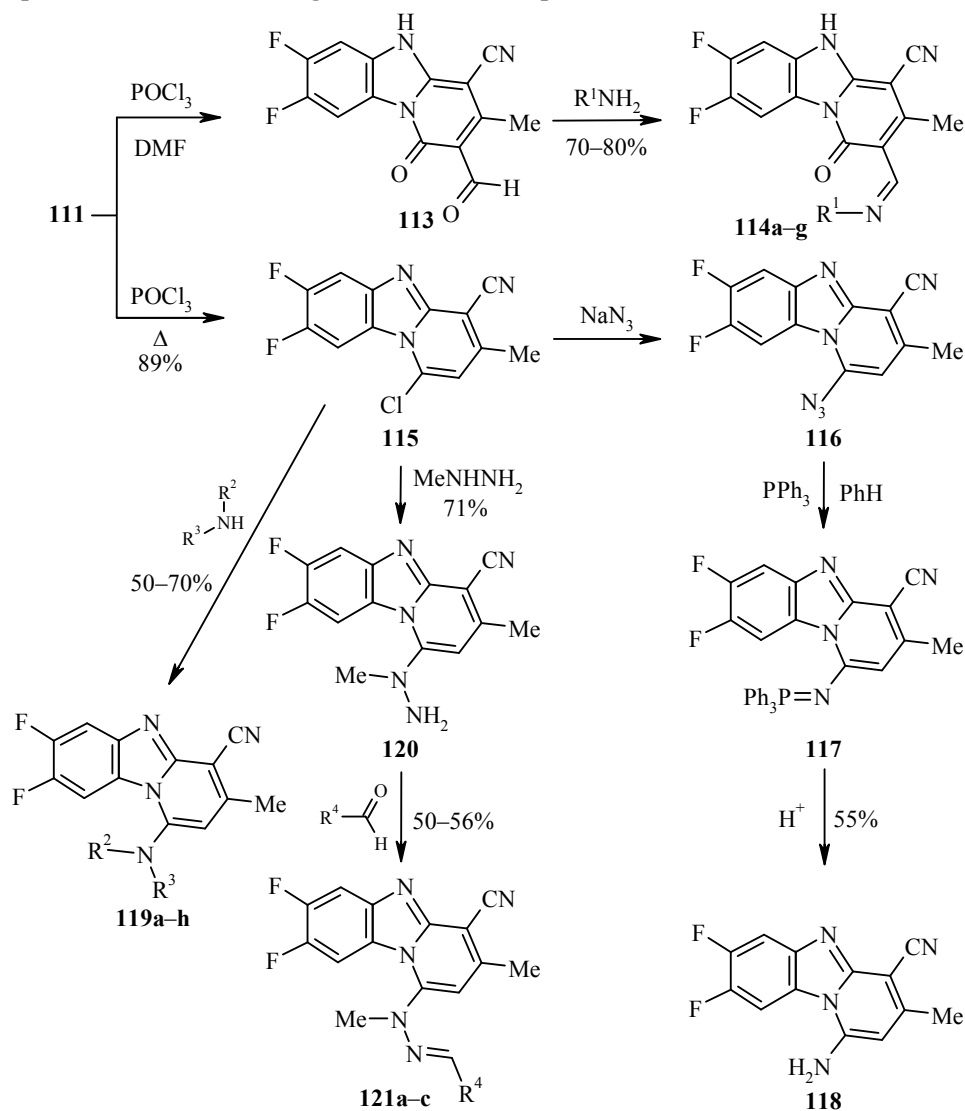
Реакция хлорангидрида **105a** с несимметричным 2-меркапто-5-(морфолин-4-ил)-6-фторбензимидазолом (**107**) протекает неселективно с образованием смеси двух тетрациклических продуктов **108** и **109** в соотношении 7:3 (или 3:7) с общим выходом 86%. Попытки разделить смесь фракционной кристаллизацией или хроматографически оказались безуспешными [65].



5,6-Дифтор-2-цианометилбензимидазол (**110**), полученный из соответствующего 1,2-диаминобензола и цианоуксусного эфира, использован для синтеза группы пиридоаннелированных бензимидазолов. Сплавление цианометилпроизводного **110** с ацетоуксусным эфиром в присутствии ацетата аммония при 140–150 °С привело к образованию 7,8-дифтор-3-метил-1-оксо-1,5-дигидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол-4-карбонитрила (**111**) с выходом 74%. Термической конденсацией (240–250 °С) бензимидазола **110** с эфирами алкоксиметиленмалоновых кислот в среде дифенилового эфира были синтезированы алкил-3-гидрокси-7,8-дифтор-4-цианопиридо[1,2-*a*]бензимидазол-2-карбоксилаты **112** с выходами 50% (R = Me) и 55% (R = Et) [66].



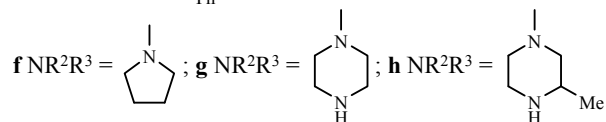
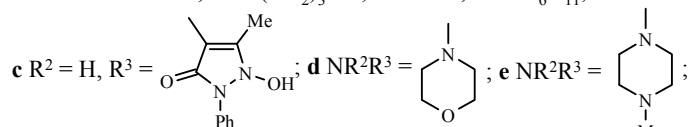
Фторсодержащий пиридобензимидазол **111** был подвергнут дальнейшей функционализации по положениям 1 и 2 [66]. При обработке соединения **111** в ДМФА хлорокисью фосфора в мягких условиях протекало формилирование по Вильсмейеру с образованием альдегида **113**, на основе которого получена серия азометинов **114a-g**. Кипячением пиридобензимидазола **111** в избытке



114 a $R^1 = C_6H_{11}$, **b** $R^1 = CH_2CH_2OH$, **c** $R^1 = (CH_2)_5CO_2H$, **d** $R^1 = Ph$, **e** $R^1 = 3-O_2NC_6H_4$,

f $R^1 = 2-HOC_6H_4$, **g** $R^1 = 2-MeOC_6H_4$;

119 a $R^2 = H$, $R^3 = (CH_2)_3OH$; **b** $R^2 = H$, $R^3 = C_6H_{11}$;

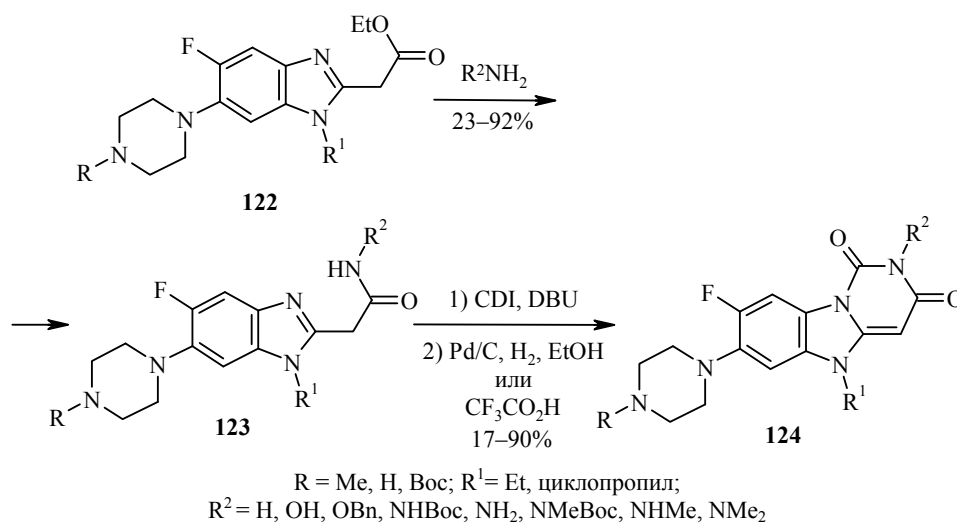


121 a $R^4 = (CH_2)_5Me$, **b** $R^4 = 4-MeOC_6H_4$, **c** $R^4 = 4-Me_2NC_6H_4$;

хлорокиси фосфора синтезировано 1-хлорпроизводное **115**, легко вступающее в реакции нуклеофильного замещения. Так, его взаимодействие с азидом натрия при комнатной температуре даёт 1-азидопроизводное **116**, которое при действии трифенилфосфина в бензоле превращается в 1-(трифенилфосфоранилиденамино)производное **117**. Кислотный гидролиз этого соединения приводит к 1-амино-3-метил-7,8-дифторпиридо[1,2-*a*]-бензимидазол-4-карбонитрилу (**118**).

Замещением атома хлора в пиридобензимидазоле **115** остатками первичных и вторичных алкиламинов (1-аминопропанол, циклогексиламин, антипирин, морфолин, *N*-метилпиперазин, пирролидин, пиперазин, 2-метилпиперазин) при комнатной температуре в течение 20–30 мин получена серия 1-аминопроизводных **119a–h**. Взаимодействие пиридобензимидазола **115** с метилгидразином приводит к образованию соединения **120**, дальнейшая реакция которого с альдегидами даёт гидразоны **121a–c**.

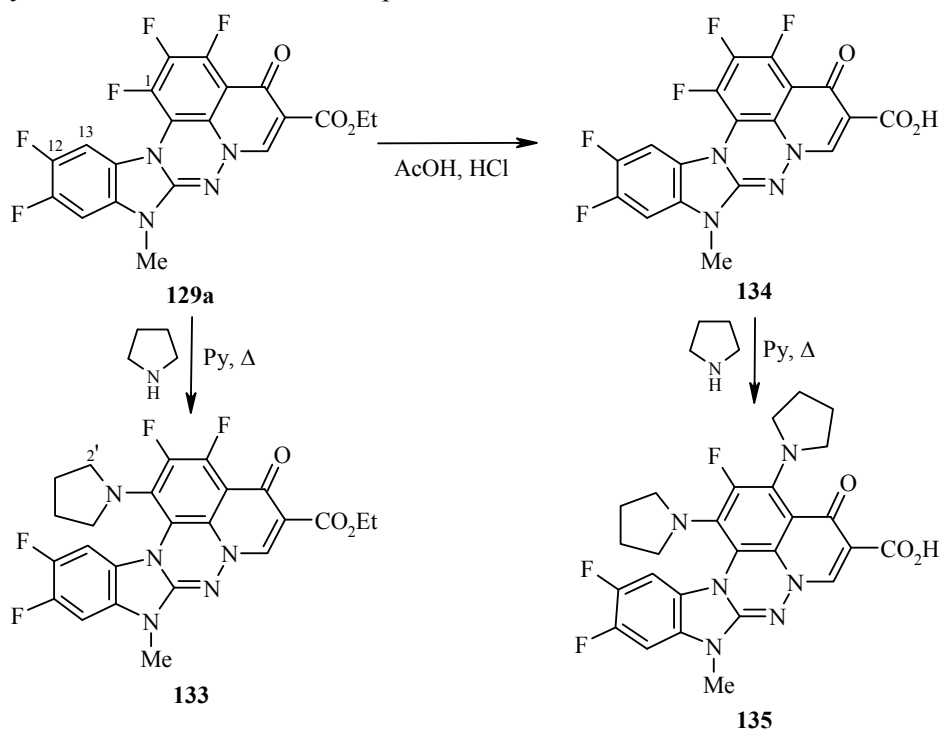
Замещённые 2-(бензимидазол-2-ил)ацетаты **122**, полученные из соответствующих *o*-фенилендиаминов и β-амино-β-этоксиакрилата, являются ключевыми интермедиатами в синтезе фторсодержащих пиримидо[1,6-*a*]бензимидазолов [67], которые представляют собой новый класс мощных ингибиторов ДНК-гиразы, но уступают по антибактериальной активности фторхинолоновым ингибиторам. Так, при обработке эфиров **122** различными *N*-нуклеофильными реагентами образуются амиды **123**, циклизация которых с карбонилдиимидазолом (CDI) в присутствии основания и последующее снятие защитных групп *Woc* или *Bn* или обоих приводит к целевым 5-*R*¹-7-(4-*R*-пиперазин-1-ил)-8-фтор-4а,5-дигидропиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1,3(2*H*,4*H*)-дионам **124**.



Пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол **124a** ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{H}$) был синтезирован другим путём [67]. При взаимодействии свежеприготовленного раствора фенилендиамина **125** с NaOCN при pH 5 и комнатной температуре в атмосфере аргона образуется производное мочевины **126**, длительное кипячение которого с малоновым эфиром в среде метанол/метилат натрия приводит к соединению **124a**. Нагревание пиримидобензимидазолдиона **124a** с хлорокисью фосфора и последующая реакция с аммиаком в метаноле даёт пиримидо[1,6-*a*]бензимидазолы **127a,b**.

бензимидазоло[2',1':3,4][1,2,4]триазино[5,6,1-*ij*]хинолина **129a,b** с выходами 51 и 19% соответственно. Соединение **129a** также удалось получить при проведении циклизации соединения **131a** в присутствии KF, но с меньшим выходом (42%). Показано, что циклизация акрилатов **131a,b** в соединения **129a,b** протекает через образование бициклических производных **132a,b**. Одно из них (соединение **132a**) с выходом 58% было получено при кипячении соединения **131a** в MeCN в присутствии VnEt₃NCl. Нагревание соединения **132a** в MeCN в присутствии DBU даёт пентациклический продукт **129a** с выходом 77%.

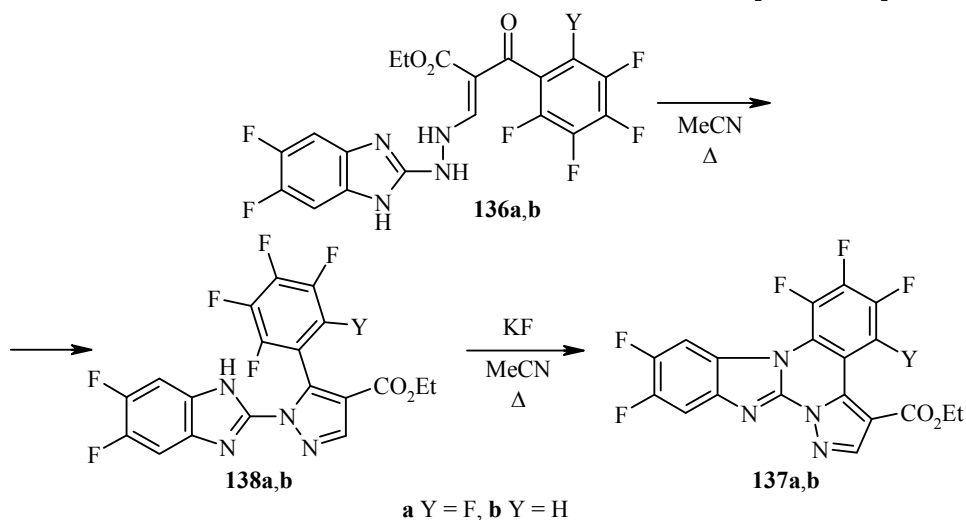
Проведён кислотный гидролиз эфирной группы соединений **129a,b** и изучено взаимодействие полученных кислот и исходных эфиров с аминами [71]. Установлено, что замещению подвергаются только атомы фтора хинолинового фрагмента F-1 и F-3. Так, при нагревании эфира **129a** в пиридине с пирролидином с выходом 85% образуется моноаминопроизводное **133**, а в случае кислоты **134** – диаминопроизводное **135**.



Особенностью полициклических производных **129**, **134** является наличие дальних КССВ ${}^7J_{(F-1,F-12)} = 3.5\text{--}4.0$ Гц и ${}^6J_{(F-1,H-13)} = 2.0\text{--}3.0$ Гц в спектрах ЯМР ¹⁹F [72]. В 1-(пирролидин-1-ил)производном **133** наблюдается константа ${}^9J_{(F-12,2'\text{-CH})} = 3.0\text{--}3.5$ Гц. Очевидно, спин-спиновое взаимодействие между атомами фтора (соединения **129**) или атомами F и H (соединения **129**, **133**) осуществляется через пространство вследствие геометрической близости взаимодействующих ядер.

Циклизацией производных 2-гидразино-5,6-дифторбензимидазола **136a,b** в ацетонитриле в присутствии KF в течение 4–6 ч были получены представители новой гетероциклической системы бензимидазо[1,2-*a*]пиразоло[1,5-*c*]хинолина **137a,b**. Реакция протекает через промежуточные пиразолилпроизводные **138a,b**, которые легко образуются (выходы 40 и 78% соответственно) при нагревании растворов акрилатов **136a,b** в сухом ацетонитриле в течение 1–2 ч без катализатора. Кипячение растворов пиразо-

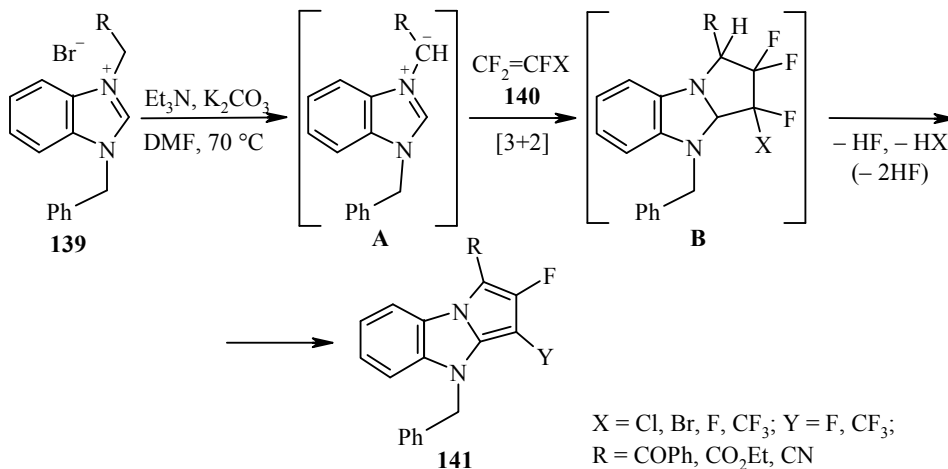
лов **138a,b** в ацетонитриле в присутствии KF приводит к полициклическим соединениям **137a,b** с выходами 65% и 70% соответственно [70, 72, 73].



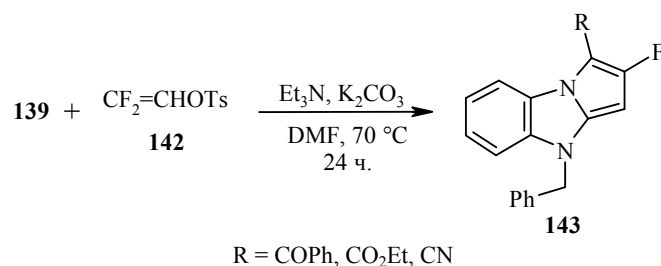
2.1.2. [3+2] Циклоприсоединение

Данные по синтезу гетероциклических систем, в которых атомы фтора находятся не в бензимидазольном, а в аннелированном фрагменте, ограничены лишь отдельными примерами. Так, 1,3-диполярным циклоприсоединением *N*-илидов **A**, генерированных *in situ* из бромидов бензимидазолия **139** под действием основания, с газообразными фторалкенами **140** получены фторсодержащие 4*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазолы **141** с выходами 54–79% [74]. Реакция протекает в ДМФА в присутствии K_2CO_3 и Et_3N при 70 °C и атмосферном давлении. Реакция тетрафторэтена **140** ($X = F$) с бромидом **139** ($R = COPh, CO_2Et$) протекает только в автоклаве под давлением.

Предложенная на основании литературных данных схема реакции включает образование илидов **A**, взаимодействие их с алкенами и последующее элиминирование HX и HF из интермедиата **B**. В данном процессе важен подбор основания, которое должно не только депротонировать бромид **140**, но и эффективно элиминировать HX и HF из интермедиата **B**. Лучшие результаты были получены при использовании смеси органического и неорганического основания – K_2CO_3 и Et_3N .



В другой работе показано, что использование фторированных винилтозилатов **142** в 1,3-диполярной реакции с бромиды бензимидазолия **139** приводит к монофторпроизводным 4*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазолов **143** [75]. Реакция протекает в ДМФА в присутствии смеси K_2CO_3 и Et_3N при $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 24 ч, выходы составляют 12–61% и зависят от заместителя R. С наименьшим выходом (12%) получен 4-бензил-2-фтор-4*H*-пирроло[1,2-*a*]-бензимидазол-1-карбонитрил (R = CN). Предполагается, что в ходе реакции реализуется элиминирование HF и TsOH из интермедиата **B**.



2.2. Биологическая активность

Проведены исследования противовирусной активности 2-ароилпроизводных **104** в отношении вируса кори (*in vitro* в культуре клеток Vero почки зелёной мартышки) [76]. В качестве препарата сравнения был использован рибавирин. Результаты показали, что наиболее активным было соединение **104** (R = Ph) – его терапевтический индекс оказался значительно выше, чем у рибавирина (245.5 и 14.4 соответственно). Изучена активность этого соединения в зависимости от времени внесения в питательную жидкость и сделано предположение, что она связана с блокированием поздних стадий репродукции вируса кори – синтезом или сборкой вирусных белков.

Пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы **111–121** были исследованы на противовирусную и цитотоксическую активность на культуре клеток Vero в отношении ортопоксвирусов, патогенных для человека [66]. В результате испытаний *in vitro* установлено, что слабую противовирусную активность в отношении вируса натуральной оспы проявляет соединение **112** (R = Me), в отношении вируса осповакцины и оспы обезьян – соединение **111**, другие соединения оказались неактивными.

Проведены биологические исследования пиримидо[1,6-*a*]бензимидазолов **124** и **127** – изучено ингибирование *Erscherichia coli* ДНК-гиразы и антибактериальная активность *in vitro* [67]. Показано, что соединения **124** (R = H, Me; R¹ = Et, циклопропил; R² = H), в структуру которых введены элементы тимина вместо β-кетокислотного фрагмента фторхинолонов, проявили ферментингибирующую активность, сравнимую с таковой для норфлоксацина и флероксацина. Показано, что наибольшая ингибирующая способность и антибактериальная активность характерна для соединения **124**, в котором R = R² = H и R¹ = циклопропил [67, 77]. Однако следует отметить, что в целом антибактериальная активность пиримидо[1,6-*a*]бензимидазолов **124** ниже, чем у фторхинолонов.

Бензимидазотриазинохинолоны **129**, **134** и их пирролидиновые производные **133**, **135** были протестированы на противоопухолевую активность на культурах 60 линий раковых клеток 9 групп, таких как лейкемия, рак лёгких, рак толстого кишечника, рак ЦНС, меланома, рак яичников, рак почек, рак предстательной и молочной желез [78, 79]. Наибольшее противоопухолевое действие оказывает соединение **134** – оно имеет наименьшие значения концентрации, при которых происходит ингибирование роста клеток на 50% (GI₅₀) и гибель 50% клеток (LC₅₀). Кислота **134** подавляет рост клеток сильнее, чем соответствующий этиловый эфир **129**. Введение пирролидинового фрагмента (соединение **135**) приводит к росту процента гибели только двух линий опухолевых клеток NCI-H460 и SF-268. Кислота **134** протестирована в экспериментах *in vivo* (метод полых волокон и ксенографическая модель). В первом случае зарегистрирована полная гибель клеток.

Бензимидазо[1,2-*a*]пиразоло[1,5-*c*]хиназолины **137** проявили высокую противоопухолевую активность при тестировании на культурах раковых клеток, таких как меланома и рак почек. Концентрации, при которых происходит ингибирование роста клеток на 50% (GI₅₀) и гибель 50% клеток (LC₅₀), имеют меньшие значения в случае соединения **137a** [78].

Анализ литературных данных показывает, что для синтеза фторсодержащих бензимидазолов и их гетероаннелированных аналогов эффективны реакции циклоконденсации на основе фторсодержащих строительных блоков. Фторбензимидазолы перспективны для медицинской химии, так как открывают возможности для дизайна модифицированных нуклеозидов на их основе. Широкий спектр биологической активности был выявлен для различных фторбензимидазолов и их гетероаннелированных производных, что, несомненно, является предпосылкой создания новых лекарственных препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 14-03-00340) и Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-3656.2014.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 2002, т. 1, 2.
2. T. Andersson, *Clin. Pharmacokinet.*, **31**, 9 (1996).
3. V. C. Emery, A. F. Hassan-Walker, *Drugs*, **62**, 1853 (2002).
4. H. Kagechika, *Curr. Med. Chem.*, **9**, 591 (2002).
5. H. Vanden Bossche, M. Engelen, F. Rochette, *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **26**, 5 (2003).
6. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Фторсодержащие азины и бензазины*, Изд-во УрО РАН, Екатеринбург, 2011.
7. D. Bouzard, *Antibiotics and Antiviral Compounds. Chemical Synthesis and Modification*, R. Krohn, H. A. Kirst, H. Maag (Eds.), VCH Publishers, Inc., New York 1993, p. 187.
8. A. E. Klopffer, J. W. Engels, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **22**, 1347 (2003).
9. K. Kubo, Y. Kohara, Y. Yoshimura, Y. Inada, Y. Shibouta, Y. Furukawa, T. Kato, K. Nishikawa, T. Naka, *J. Med. Chem.*, **36**, 2343 (1993).
10. Д. В. Федюк, И. И. Малетина, Л. М. Ягупольский, *Укр. хим. журн.*, **63**, № 9, 29 (1997).

11. M. R. Grimmett, in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations. Category 2, Heteroarenes and Related Ring Systems. Vol. 12, Five-Membered Heteroarenes with Two Nitrogen or Phosphorus Atoms*, R. Neier (Ed.), Thieme, New York, 2002, p. 529.
12. K. C. Joshi, R. Jain, A. Dandia, *J. Fluorine Chem.*, **56**, 1 (1992).
13. J. Vilarrasa, C. Galvez, M. Calafell, *An. Quim.*, **71**, 631 (1975).
14. M.-J. Camarasa, P. L. Coe, A. S. Jones, R. T. Walker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2317 (1987).
15. С. К. Котовская, Н. М. Перова, З. М. Баскакова, С. А. Романова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Журн. орган. химии*, **37**, 598 (2001). [*Russ. J. Org. Chem.*, **37**, 564 (2001).]
16. K. Takatori, Y. Yamada, T. Arai, R. Nakazawa, *Yakugaku Zasshi*, **78**, 108 (1958).
17. J. A. Montgomery, K. Hewson, *J. Med. Chem.*, **8**, 737 (1965).
18. B. M. O'Neill, J. E. Ratto, K. L. Good, D. C. Tahmassebi, S. A. Helquist, J. C. Morales, E. T. Kool, *J. Org. Chem.*, **67**, 5869 (2002).
19. X. Huang, X. Dong, C. Yin, B. Huang, F. Qu, M. Cheng, *Wuhan Daxue, Ziran Kexueban*, **4**, 123 (1993).
20. G. A. Bistocchi, G. De Meo, M. Pedini, A. Ricci, P. Jacquignon, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **50**, 1959 (1985).
21. Z. Liu, H. Li, Q. Zhao, J. Shen, *Heterocycles*, **75**, 1907 (2008).
22. Z. Kazimierzczuk, L. Dudycz, R. Stolarski, D. Shugar, *J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides*, **8**, 101 (1981).
23. L. Li, G. Liu, Z. G. Wang, Y. Y. Yuan, C. X. Zhang, X. H. Wu, J. Zhang, *J. Comb. Chem.*, **6**, 811 (2004).
24. L. Wu, G. Liu, *Chin. J. Chem.*, **29**, 983 (2011).
25. G. K. Surya Prakash, T. Mathew, Ch. Panja, H. Vaghoo, K. Venkataraman, G. A. Olah, *Org. Lett.*, **9**, 179 (2007).
26. I. W. Harvey, M. D. McFarlane, D. J. Moody, D. M. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 681 (1988).
27. P. A. Collins Cafiero, C. S. French, M. D. McFarlane, R. K. Mackie, D. M. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1375 (1997).
28. A. Rosegay, *Drug Metab. Dispos.*, **8**, 136 (1980).
29. S. Robev, *Dokl. Bolg. Akad. Nauk*, **34**, 663 (1981).
30. O. Axelsson, D. Peters, E. O. Nielsen, P. Christophersen, Eur. Pat. Appl. 0563001.
31. I. Neagu, D. Diller, C. Kingsbury, A. C. Bohnstedt, M. J. Ohlmeyer, V. Paradkar, N. Ansari, WO Pat. Appl. 2010022358.
32. A. G. Cole, A. C. Bohnstedt, V. Paradkar, C. Kingsbury, J. G. Quintero, H. Park, Y. Lu, M. You, I. Neagu, D. Diller, J. J. Letourneau, Y. Shao, R. A. James, C. M. Riviello, K.-K. Ho, T. H. Lin, B. Wang, K. C. Appell, M. Sills, E. Quadros, E. F. Kimble, M. H. J. Ohlmeyer, M. L. Webb, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 6788 (2009).
33. M. Morgenthaler, J. D. Aebi, F. Grüninger, D. Mona, B. Wagner, M. Kansy, F. Diederich, *J. Fluorine Chem.*, **129**, 852 (2008).
34. J. M. Dener, C. O'Bryan, R. Yee, E. J. Shelton, D. Sperandio, T. Mahajan, J. T. Palmer, J. R. Spencer, Z. Tong, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4591 (2006).
35. S. D. Barrett, A. J. Bridges, H. Tecle, WO Pat. Appl. 0042022.
36. S. D. Barrett, A. J. Bridges, H. Tecle, A. Dixon, K. Lee, R. D. Pinnock, WO Pat. Appl. 0105390.
37. E. M. Wallace, J. P. Lyssikatos, A. L. Marlow, T. B. Hurley, K. Koch, US Pat. Appl. 2004116710.
38. S. D. Barrett, C. M. Flamme, M. D. Kaufman, J. B. Milbank, H. Tecle, J. S. Warmus, WO Pat. Appl. 2005009975.
39. J. Demattei, S. Shakya, A. D. Piscopio, B. P. Hache, M. C. Evans, J. G. Ford, S. M. Pointon, K. Peeters, T. J. Lilley, J. Leonard, WO Pat. Appl. 2007002157.

40. J. Demattei, S. Shakya, P. J. Nichols, B. R. Barnett, B. P. Hache, M. C. Evans, J. G. Ford, J. Leonard, WO Pat. Appl. 2007002092.
41. R. J. Roberts, R. A. Storey, M. Pervez, C. J. Squire, WO Pat. Appl. 2007071951.
42. N. F. Bateman, P. R. Gellert, K. J. Hill, WO Pat. Appl. 2009118562.
43. O. Krieter, P. M. Susa, G. Caponigro, M. Wartman, WO Pat. Appl. 2012145503.
44. Q. Zeng, R. G. Aslanian, M. Y. Berlin, C. W. Boyce, J. Cao, J. A. Kozlowski, P. Mangiaracina, K. D. McCormick, M. W. Mutahi, S. B. Rosenblum, N.-Y. Shih, D. M. Solomon, W. C. Tom, WO Pat. Appl. 03088967.
45. M. Van Heek, J. J. Hwa, M. P. Graziano, J. E. Lachowicz, T. J. Kowalski, E. P. Veltri, K. D. McCormick, M. Y. Berlin, R. G. Aslanian, US Pat. Appl. 2007142369.
46. R. G. Aslanian, J. E. Lachowicz, M. Y. Berlin, J. J. Hwa, WO Pat. Appl. 2008108958.
47. W. Brown, S. Johnstone, D. Labrecque, WO Pat. Appl. 2008018827.
48. S. Das, A. Thomas, N. Khairatkar-Joshi, M. Bajpai, WO Pat. Appl. 2012131501.
49. W. L. Wu, D. A. Burnett, M. A. Caplen, US Pat. Appl. 2005049269.
50. W.-L. Wu, D. A. Burnett, M. A. Caplen, M. S. Domalski, C. Bennett, W. J. Greenlee, B. E. Hawes, K. O'Neill, B. Weig, D. Weston, B. Spar, T. Kowalski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 3674 (2006).
51. S. He, Q. Hong, Z. Lai, Z. Wu, Y. Yu, D. W. Kim, P. C. Ting, J. T. Kuethe, G. X. Yang, T. Jian, J. Liu, D. Guiadeen, A. D. Krikorian, D. M. Sperbeck, L. M. Sonatore, J. Wiltsie, C. C. Chung, J. T. Gibson, J. M. Lisnock, B. A. Murphu, J. N. Gorski, J. Liu, D. Chen, X. Chen, M. Wolff, S. X. Tong, M. Madeira, B. V. Karanam, D.-M. Shen, J. M. Balcovec, S. Pinto, R. P. Nargund, R. J. DeVita, *ACS Med. Chem. Lett.*, **4**, 773 (2013).
52. F. Seela, W. Bourgeois, H. Rosemeyer, T. Wenzel, *Helv. Chim. Acta*, **79**, 488 (1996).
53. J. Parsch, J. W. Engels, *Helv. Chim. Acta.*, **83**, 1791 (2000).
54. R. Zou, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **40**, 811 (1997).
55. J. C. Drach, L. B. Townsend, F. L. Boyd, S. D. Chamberlain, S. M. Daluge, D. N. Deaton, M. W. Andersen, G. A. Freeman, WO Pat. Appl. 9856761.
56. A. E. Klöpffer, J. W. Engels, *ChemBioChem*, **5**, 707 (2004).
57. J. Haas, J. W. Engels, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 8891 (2007).
58. J. Parsch, J. W. Engels, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **20**, 815 (2001).
59. A. E. Klöpffer, J. W. Engels, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **24**, 651 (2005).
60. M. Hammad, A. Mequid, M. El. Ananni, N. Shafic, *Egypt. J. Chem.*, **29**, 5401 (1987).
61. S. M. Rida, F. S. G. Soliman, E.-S. A. M. Badaway, T. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1725 (1988).
62. E. Badaway, T. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, **30**, 327 (1995).
63. S. D. Chamberlain, S. M. Daluge, G. W. Koszalka, US Pat. Appl. 5998605.
64. L. B. Townsend, J. C. Drach, G. A. Freeman, US Pat. Appl. 5840743
65. Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, Г. А. Мокрушина, Е. Г. Оглоблина, Г. Г. Александров, В. Н. Чарушин, *Журн. орган. химии*, **39**, 270 (2003). [*Russ. J. Org. Chem.* **39**, 248 (2003).]
66. С. К. Котовская, З. М. Баскакова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, Е. Ф. Беланов, Н. И. Бормотов, С. М. Балахнин, О. А. Серова, *Хим.-фарм. журн.*, **39**, № 11, 12 (2005). [*Pharm. Chem. J.*, **39**, 574 (2005).]
67. C. Hubschwerlen, P. Pflieger, J.-L. Specklin, K. Gubemator, H. Gmünder, P. Angehrn, I. Kompis, *J. Med. Chem.*, **35**, 1385 (1992).
68. G. N. Lipunova, G. A. Mokrushina, E. V. Nosova, L. I. Rusinova, V. N. Charushin, *Mendeleev Commun.*, **7**, 109 (1997).
69. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, Г. М. Мокрушина, О. М. Часовских, Л. И. Русинова, В. Н. Чарушин, *Журн. орган. химии*, **34**, 436 (1998). [*Russ. J. Org. Chem.*, **34**, 408 (1998).]
70. E. V. Nosova, N. N. Mochul'skaya, S. K. Kotovskaya, G. N. Lipunova, V. N. Charushin, *Heteroat. Chem.*, **17**, 579 (2006).

71. V. N. Charushin, E. V. Nosova, G. N. Lipunova, M. I. Kodess, *J. Fluorine Chem.*, **110**, 25 (2001).
72. G. N. Lipunova, G. A. Mokrushina, E. V. Granovskaya, O. M. Chasovskikh, V. N. Charushin, *Mendeleev Commun.*, **6**, 15 (1996).
73. Г. Н. Липунова, Г. М. Мокрушина, Э. В. Носова, О. М. Часовских, Л. И. Русинова, В. Н. Чарушин, Г. Г. Александров, *Журн. орган. химии*, **33**, 1556 (1997). [*Russ. J. Org. Chem.* **33**, 1476 (1997).]
74. K. Wu, Q.-Y. Chen, *Synthesis*, 35 (2003).
75. X. Fang, Y.-M. Wu, J. Deng, S.-W. Wang, *Tetrahedron*, **60**, 5487 (2004).
76. А. Г. Покровский, Т. Н. Ильичева, С. К. Котовская, С. А. Романова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Докл. АН*, **398**, 412 (2004). [*Dokl. Biochem. Biophys.*, **398**, 285 (2004).]
77. C. Hubschwerlen, I. Kompis, J.-L. Specklin, CA Pat. Appl. 2028530.
78. Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, Г. А. Мокрушина, Л. П. Сидорова, В. Н. Чарушин, *Хим.-фарм. журн.*, **34**, № 1, 20 (2000). [*Pharm. Chem. J.*, **34**, 19 (2000).]
79. Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, Л. П. Сидорова, В. Н. Чарушин, *Хим.-фарм. журн.*, **45**, № 4, 12 (2011). [*Pharm. Chem. J.*, **45**, 208 (2011).]

¹ Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,
Екатеринбург 620219, Россия
e-mail: lipunova@ios.uran.ru

Поступило 24.01.2014

² Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: emily74@rambler.ru