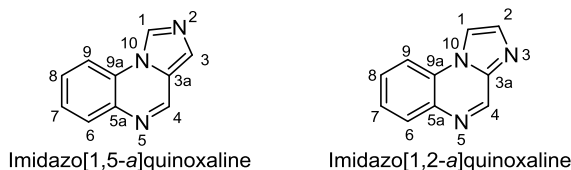


## Имидазо[*a*]хиноксалины: новые подходы к синтезу и биологическая активность

Алексей А. Калинин<sup>1\*</sup>, Лилия Н. Исламова<sup>1</sup>, Гузель М. Фазлеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова  
Федерального исследовательского центра "Казанский научный центр РАН",  
ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: kalinin@iopc.ru

Поступило 26.02.2020  
Принято после доработки 1.05.2020



В обзоре рассматриваются новые оригинальные подходы к синтезу имидазо[1,5-*a*]- и имидазо[1,2-*a*]хиноксалинов, а также синтез их функционализированных производных с выраженной биологической активностью. Обзор охватывает публикации последних 5–7 лет.

**Ключевые слова:** имидазолы, имидазо[1,5-*a*]хиноксалины, имидазо[1,2-*a*]хиноксалины, хиноксалины, биологическая активность, синтез

Производные имидазо[1,5-*a*]- и имидазо[1,2-*a*]хиноксалинов обладают широким спектром биологической активности (антиаллергенной, противоопухолевой, противосудорожной), а также служат антагонистами аденозиновых и бензодиазепиновых рецепторов A<sub>1</sub>, ингибиторами киназ CK2, PIM, IκB и фосфодиэстераз PDE4, PDE9, PDE10A и др.<sup>1</sup> В настоящее время имидазо[*a*]хиноксалины привлекают внимание исследователей благодаря противораковой активности, в том числе в отношении меланомы, Т-лимфомы, миелоидного лейкоза и рака толстой кишки.<sup>2</sup> Они также потенциально привлекательны для создания лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний, например болезни Паркинсона.<sup>3</sup>

В 2014 г. в обзоре<sup>1a</sup> были систематизированы литературные данные по методам синтеза имидазо[1,5-*a*]- и имидазо[1,2-*a*]хиноксалинов начиная с 50-х гг. XX в. Хиноксалинам в целом, методам их получения и реакциям была посвящена монография,<sup>1b</sup> которая также содержит сведения о методах синтеза некоторых конденсированных хиноксалинов, включая имидазо[1,5-*a*]- и имидазо[1,2-*a*]хиноксалины. Отдельный обзор<sup>1c</sup> был посвящен противоопухолевой активности хиноксалинов, в том числе имидазохиноксалинов. В настоящем обзоре обобщены современные, преимущественно за последние 5 лет, достижения в области получения имидазо[*a*]хиноксалинов как на основе имидазолов (раздел 1), так и хиноксалинов (раздел 2). В разделе 3

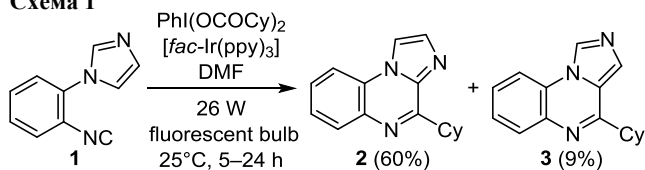
представлены трехкомпонентные методы получения имидазохиноксалинов. Раздел 4 содержит сведения о синтезе имидазохиноксалинов с выраженной биологической активностью.

### 1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИМИДАЗО[*a*]ХИНОКСАЛИНОВ НА ОСНОВЕ ИМИДАЗОЛОВ

#### 1.1. Внутримолекулярная циклизация

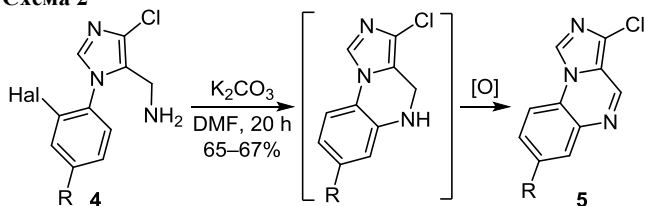
Внутримолекулярная циклизация 1-(2-изоцианофенил)-1*H*-имидазола, протекающая под действием дициклогексанкарбоксилата фенилиода(III) в присутствии иридиевого катализатора и индуцируемая видимым светом, приводит к изомерным 4-циклогексилимидазо[1,2-*a*]хиноксалину (**2**) в качестве основного продукта и 4-циклогексилимидазо[1,5-*a*]хиноксалину (**3**) в качестве побочного (схема 1).<sup>4</sup> При использовании вместо 1-(2-изоцианофенил)-1*H*-имидазола 1-(2-изоцианофенил)-1*H*-пирролов образуются производные пирроло[1,2-*a*]хиноксалина.<sup>4,5</sup>

Схема 1



5-(Аминометил)-1-(2-галогенфенил)-1H-имидазолы **4** в основной среде претерпевают внутримолекулярную циклизацию в имидазо[1,5-*a*]хиноксалины **5**, образование которых протекает через ароматическое нуклеофильное замещение галогена и последующее автоокисление соответствующих 4,5-дигидропроизводных (схема 2).<sup>6</sup>

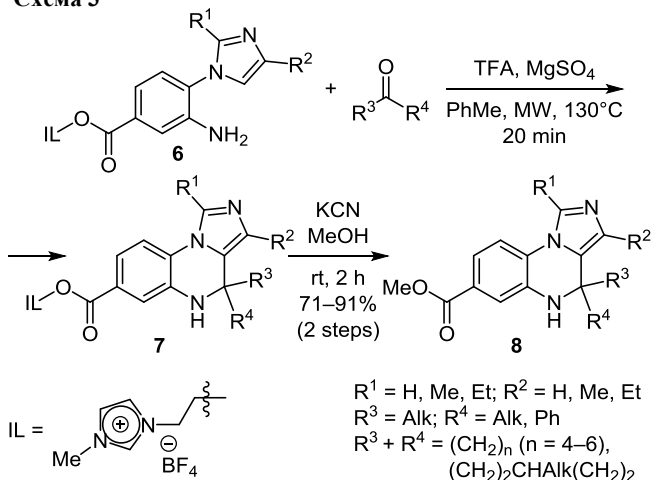
Схема 2



R = H, Me; Hal = Cl, Br

Ключевым исходным соединением для синтеза производных имидазо[*a*]хиноксалинов является 1-(2-аминофенил)имидазол. Разработан метод синтеза 4,5-дигидроимидазо[1,5-*a*]хиноксалинов на основе конденсации кетонов и ионных жидкостей, содержащих фрагмент 1-(2-аминофенил)имидазола **6** (схема 3).<sup>7</sup> Модифицированная реакция Пикте–Шпенглера протекает в течение 20 мин под действием микроволнового излучения. При обработке связанных с ионной жидкостью имидазохиноксалинов **7** цианистым калием в MeOH образуются 7-метоксикарбонилпроизводные 4,5-дигидроимидазо[1,5-*a*]хиноксалина **8** с хорошими выходами. В случае же применения альдегидов вместо кетонов происходит автоокисление образующихся 4,5-дигидроимидазо[1,5-*a*]хиноксалинов до ароматических производных имидазо[1,5-*a*]хиноксалина, однако их обработка цианистым калием в MeOH, необходимая для освобождения от остатка ионной жидкости, приводит к разрушению имидазо[1,5-*a*]хиноксалиновой системы в результате расщепления связи C(3a)–C(4).<sup>7</sup>

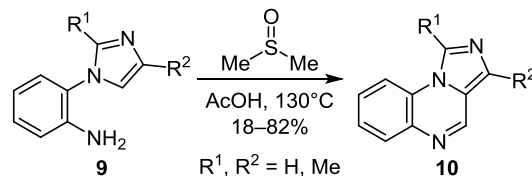
Схема 3



В качестве источника одноуглеродного синтона, необходимого для циклизации 1-(2-аминофенил)имидазолов **9**, был использован ДМСО. Реакция протекает при нагревании в присутствии AcOH с образованием с

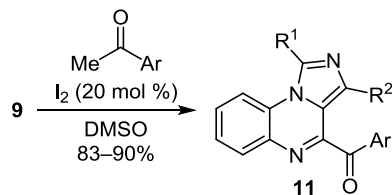
высокими выходами (78–82%) изомерных 1- и 3-метилимидазо[1,5-*a*]хиноксалинов **10** и соответствует многим принципам зеленой химии (схема 4).<sup>8</sup> Образование же незамещенного имидазо[1,5-*a*]хиноксалина происходит только с 18% выходом. Предполагается, что ключевым соединением, участвующим в замыкании пиразинового цикла в фенилимидазолах **9**, является формальдегид, образующийся в результате окисления кислородом воздуха метильного радикала, в свою очередь, генерируемого *in situ* в результате разложения молекулы ДМСО.<sup>8</sup>

Схема 4



При конденсации 1-(2-аминофенил)имидазолов **9** с метиларилкетонами в присутствии иода в ДМСО изменяется традиционное направление реакции и карбонильный атом углерода исходного реагента не входит в состав образующейся гетероциклической системы. Это связано с формированием *in situ* арилглиоксаля, который и участвует в конденсации с 1-(2-аминофенил)имидазолами, приводя к имидазо[1,5-*a*]хиноксалинам **11** с арильным заместителем в положении 4 (схема 5).<sup>9</sup>

Схема 5



Ar = Ph, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>X-*p* (X = Me, F, OMe), 2-naphthyl  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, Me

Был исследован синтетический потенциал 5-амино-1-(2-аминофенил)имидазол-4-карбонитрилов **12** при взаимодействии с эквивалентами одноуглеродных синтонов: реализация модифицированной реакции Пикте–Шпенглера привела бы к формированию имидазо[1,2-*a*]хиноксалинов **13**, в то время как конденсация с участием обеих аминогрупп – к бензо[*f*]имидазо[1,5-*a*][1,3,5]триазепинам **14** – изомерам соединений **13** (схема 6).<sup>10</sup>

Схема 6

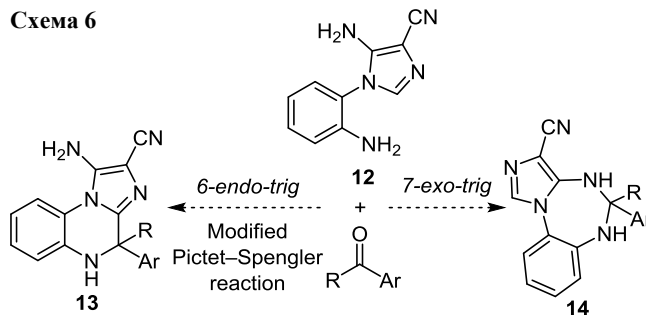
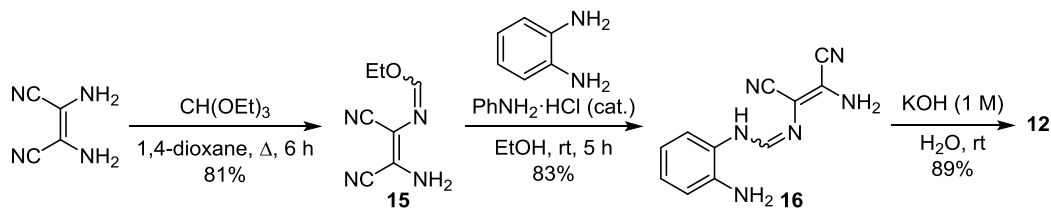


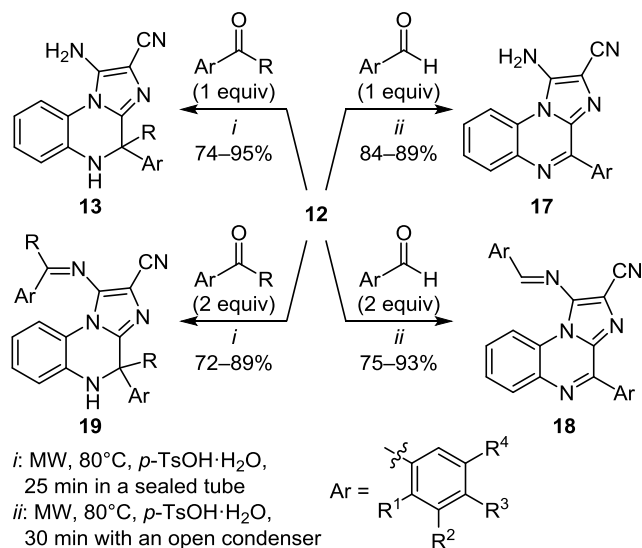
Схема 7



Имидазол **12** синтезирован в три стадии, включая конденсацию диаминоалемалеодинитрила с триэтилортоформиадом с формированием соединения **15**, его взаимодействие с *o*-фенилендиамином с образованием имина **16** и циклизацию последнего в присутствии основания (схема 7).<sup>10</sup>

В зависимости от условий взаимодействие соединения **12** с эквимолярным количеством ароматического альдегида приводит либо к имидазо[1,2-*a*]хиноксалинам **17**, либо к их 4,5-дигидропроизводным **13** ( $R = H$ ) (схемы 6, 8).<sup>10</sup> В зависимости от соотношений исходных реагентов в реакциях кетонов и альдегидов с диамином **12** образуются либо 1-амино-4,5-дигидроимидазо[1,2-*a*]хиноксалины **13**, либо основания Шиффа **18** и **19** (схема 8).<sup>10</sup>

Схема 8

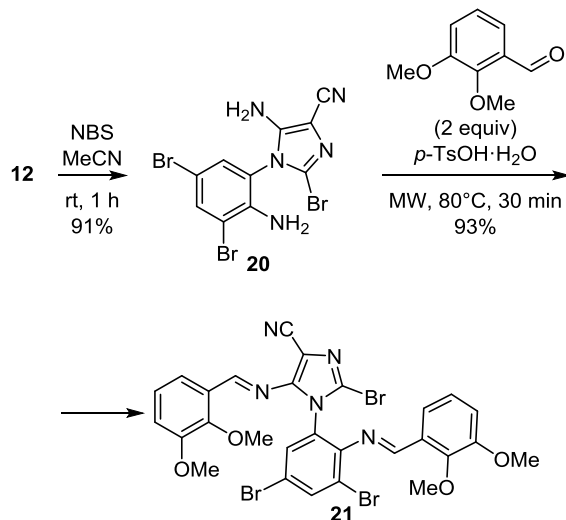


*i*: MW, 80°C, *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O, 25 min in a sealed tube  
*ii*: MW, 80°C, *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O, 30 min with an open condenser  
 R = H, Me, Ph, CH<sub>2</sub>Cl; R<sup>1</sup> = H, NO<sub>2</sub>, OMe, F, Br  
 R<sup>2</sup> = H, NO<sub>2</sub>, OMe, OH; R<sup>3</sup> = H, NO<sub>2</sub>, OMe, OH, CN, Cl, Br  
 R<sup>4</sup> = H, OMe, OH

Производное бензоимидазотриазепина **14** (схема 6) не формируется также при взаимодействии 2,3-диметоксибензальдегида с бромпроизводным **20**, когда реализация модифицированной реакции Пикте-Шпенглера (получение имидазо[1,2-*a*]хиноксалина) становится невозможной из-за введения заместителя (атома брома) в положение 1 имидазольного цикла. В этом случае образуется диимин **21** (схема 9).<sup>10</sup>

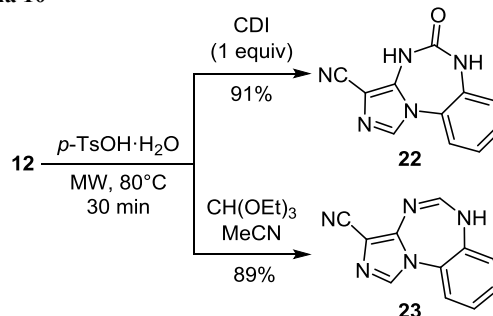
Совершенно иначе протекает реакция диамина **12** с другими эквивалентами одноатомных синтонов – карбонилдиимидазолом (CDI) и триэтилортоформиадом, широко применяемыми в синтезе имидазо[*a*]-

Схема 9



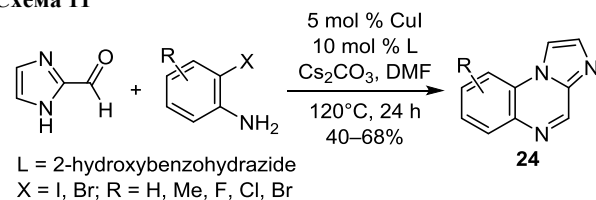
хиноксалинов.<sup>1a</sup> В этом случае вместо имидазо[1,2-*a*]хиноксалинов с высокими выходами образуются соответственно бензоимидазотриазепины **22** и **23** (схема 10).<sup>10</sup>

Схема 10



Катализируемая медью(I) реакция имидазол-2-карбальдегида с 2-галогенанилинами приводит к имидазо[1,2-*a*]хиноксалинам **24** (схема 11).<sup>11</sup> Формирование соединений **24**, по-видимому, происходит в результате первоначальной конденсации с образованием оснований Шиффа и последующей внутримолекулярной реакции Ульмана.

Схема 11

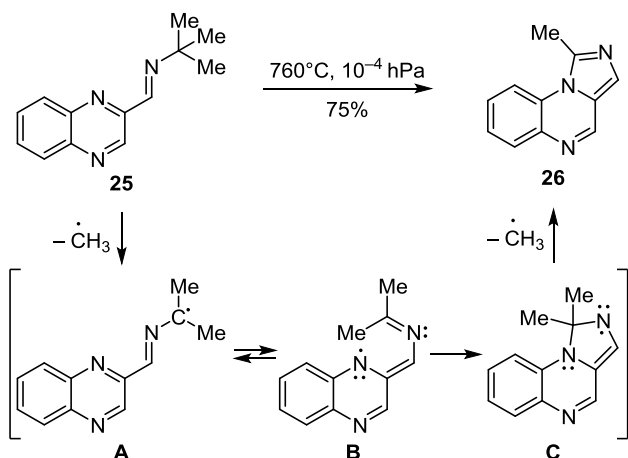


## 2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИМИДАЗО[*a*]ХИНОКСАЛИНОВ НА ОСНОВЕ ХИНОКСАЛИНОВ

### 2.1. Внутримолекулярная циклизация

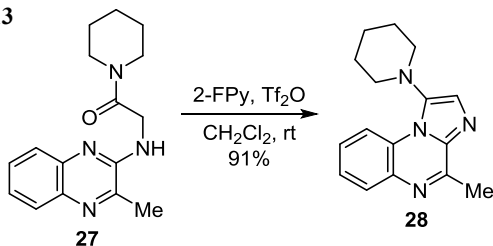
Вакуумный термолит 2-(*трет*-бутилиминометил)-хиноксалина (**25**) приводит к внутримолекулярной циклизации с формированием 1-метилимидазо[1,5-*a*]-хиноксалина (**26**) с хорошим выходом (схема 12).<sup>12</sup> Наряду с основным продуктом в этой реакции образуются незамещенный хиноксалин (20%) и 2-цианохиноксалин (3%). Аннелирование имидазольного цикла протекает и в случае аналогичных производных других азидов – пиразина, пиримидина, изохинолина, хинолина.<sup>12</sup> Было выдвинуто предположение, что формирование имидазохиноксалина **26** происходит в результате гомолиза связи C–C *трет*-бутильной группы соединения **25**, изомеризации образующегося C-радикального интермедиата **A** в N-радикал **B**, гетероциклизации последнего в радикал **C** и заключительной ароматизации с отрывом второго метильного радикала в интермедиате **C**.<sup>12</sup>

Схема 12



Внутримолекулярной циклизацией хиноксалина **27** под действием трифторметансульфонового ангидрида в присутствии 2-фторпиридина получен 1-(пиперидин-1-ил)имидазо[1,2-*a*]хиноксалин **28** (схема 13).<sup>13</sup> Реакция распространена и на другие азиды с 2-аминокарбонилметильным фрагментом при аминогруппе, являясь также способом получения имидазо[1,2-*a*]пиридинов, имидазо[1,2-*a*]пиридазинов и имидазо[1,2-*a*]хиназолинов.

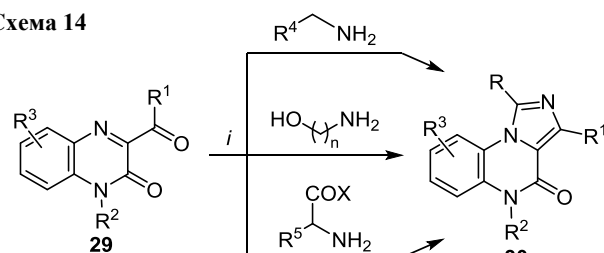
Схема 13



### 2.2. Взаимодействие с эквивалентами двухатомного синтона

Взаимодействие 3-ацилхиноксалин-2-онов **29** с соединениями, содержащими аминотетеновый (аминометиновый) фрагмент, приводит к имидазо[1,5-*a*]-хиноксалинам **30** с разнообразными заместителями в положении 1 (схема 14).<sup>14</sup> В реакцию вступают алифатические амины, а также аминоспирты. Использование последних позволяет вводить гидроксиалкильный заместитель в положение 1. Гидрохлорид метиламина также вступает в реакцию с бензоилхиноксалинами **29** ( $R^1 = \text{Ar}$ ), приводя к незамещенному по положению 1 производным имидазо[1,5-*a*]хиноксалина. Источником двухатомного фрагмента N–C при формировании имидазо[1,5-*a*]хиноксалиновой системы могут также служить  $\alpha$ -аминокислоты и их производные (схема 14). Присутствие в реакционной смеси слабого основания ( $\text{NaHCO}_3$  или  $\text{NaOAc}$ ) приводит к увеличению выходов целевых продуктов. Реакция с N(1)-незамещенными хиноксалин-2-онами **29** ( $R^2 = \text{H}$ ) протекает быстрее (4 ч) по сравнению с *N*-алкилированными производными **29**.<sup>14</sup>

Схема 14



*i*: DMSO,  $\text{NaHCO}_3$  or  $\text{NaOAc}$ , 100–150°C, 4–8 h

$n = 2, 3, 4$ ;  $R = \text{H}$ ,  $\text{HO}(\text{CH}_2)_{n-1}$ ,  $R^4, R^5$

$R^1 = \text{Ph}$ ,  $p\text{-HalC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{Me}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ,  $\text{Me}$

$R^3 = \text{H}$ ,  $\text{Me}$ ;  $R^4 = \text{Bu}$ , *i*-Bu,  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$

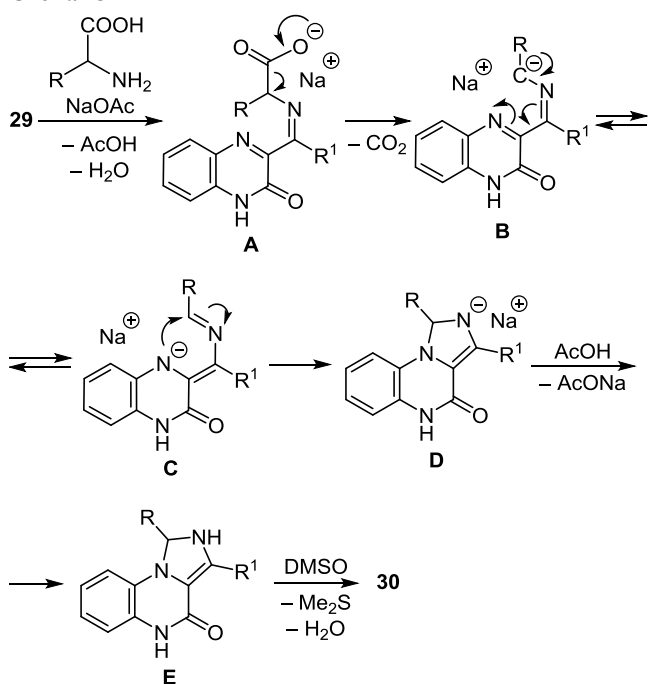
$R^5 = \text{H}$ ,  $\text{Me}$ ,  $\text{Bn}$ ,  $\text{Et}(\text{Me})\text{CH}$ ,  $\text{Me}_2\text{CHCH}_2$ ;  $X = \text{OH}$ ,  $\text{OEt}$ ,  $\text{NH}_2$

Гидрохлориды аминоэфиров и аминоамидов также вступают в реакцию с 3-бензоилхиноксалин-2-оном (**29**) ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ). Например, при использовании гидрохлорида этиллейцината (*i*-BuCH(CO<sub>2</sub>Et)NH<sub>2</sub>·HCl) и гидрохлорида 2-аминопропанамида (MeCH(CONH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>·HCl) с хорошими выходами (58–60%) образуются 3-фенилимидазохиноксалин-4-оны **30** с изобутильным или метильным заместителем в положении 1 соответственно (схема 14). Несколько необычно протекает реакция 3-бензоилхиноксалин-2-она с фенилаланином (PhCH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)NH<sub>2</sub>). В этом случае формируется не 1-бензилпроизводное, а незамещенный по положению 1 3-фенилимидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-он. Последний также образуется как побочный продукт (выходы 3–4%) в реакциях 3-бензоилхиноксалин-2-она с изолейцином, гидрохлоридами этиллейцината и 2-аминопропанамида, а также в больших количествах (22%) в реакциях с изобутиламином.<sup>14</sup> По-видимому, это связано с окислением (полным или частичным) первоначально образующихся 1-замещенных производных имидазо-

[1,5-*a*]хиноксалина в условиях реакции в том случае, когда заместителем является бензил, метил или вторичный алкил. Соотношение выходов 1-алкилированного и незамещенного по положению 1 3-фенил-имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-она зависит от активности С(1)-метиленовой (метильной, метиновой) группы, с одной стороны, и температуры реакции, с другой стороны, составляя (%) 0:65 (бензил, 150 °С, 4 ч), 58:3 (метил, 150 °С, 4 ч), 24:22 (изопропил, 150 °С, 4 ч) и 66:3 (*втор*-бутил, 100 °С, 6 ч).

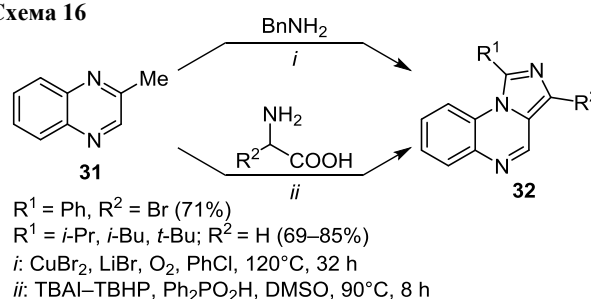
На схеме 15 представлен возможный механизм конденсации  $\alpha$ -аминокислот с кетонами хиноксалинового ряда. На первой стадии происходит образование оснований Шиффа **A**, которые декарбоксилируются, образуя интермедиаты **B** и **C**. Нуклеофильная атака атома азота N(4) на электрофильный атом углерода иминогруппы в интермедиате **C** приводит к циклизации с формированием имидазолинового цикла (интермедиат **D**). Далее из соли **D** образуется интермедиат **E**, окисление которого ДМСО приводит к целевому продукту.<sup>14</sup>

Схема 15



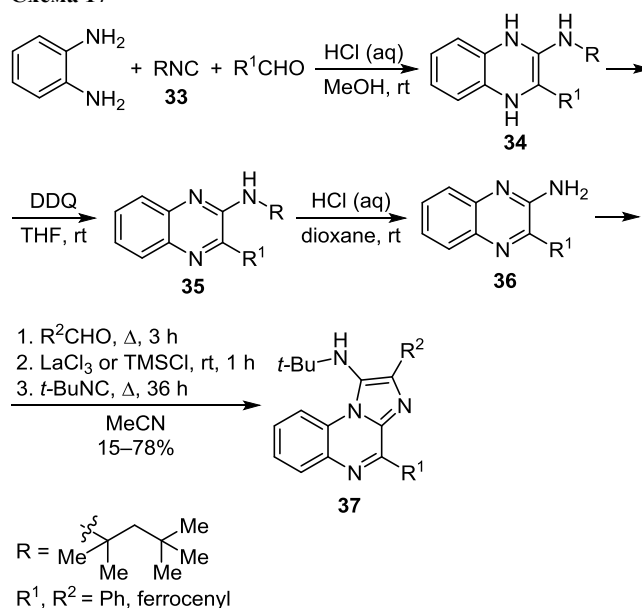
Бензиламин и аминокислоты вступают в реакцию с 2-метилхиноксалином (**31**) в присутствии окислителей, образуя с хорошими выходами соответственно 1-фенил- и 1-алкилимидазо[1,5-*a*]хиноксалины **32** (схема 16).<sup>15</sup> В реакциях с аминокислотами использовали окислительную систему иодид тетрабутиламония – *трет*-бутилгидропероксид (ТВАИ–ТВНР),<sup>15a</sup> а реакцию с бензиламином проводили в системе  $\text{CuBr}_2\text{--O}_2\text{--LiBr}$ –хлорбензол.<sup>15b</sup> Согласно предложенному пути протекания реакции,<sup>15</sup> 2-метилхиноксалин через метилиденную форму (2-метилен-1,2-дигидрохиноксалин) под действием радикальных частиц окисляется в ключевой интермедиат – 2-формилхиноксалин.

Схема 16



Трехкомпонентная конденсация 2-аминохиноксалинов **36** с альдегидами и *трет*-бутилизоцианидом (реакция Гребке–Блэкберна–Биенаме), катализируемая  $\text{LaCl}_3$  или  $\text{TMSCl}$ , приводит к 1-(*трет*-бутиламино)-имидазо[1,2-*a*]хиноксалинам **37**.<sup>16a</sup> Синтез предшественников соединений **37** – 2-аминохиноксалинов **36** – осуществлен взаимодействием *о*-фенилендиамин, альдегидов и изоцианида **33** и последующим окислением и деалкилированием соответствующих промежуточных соединений **34** и **35** (схема 17). Впервые такой подход был предложен ранее, в 2009 г.<sup>16b</sup>

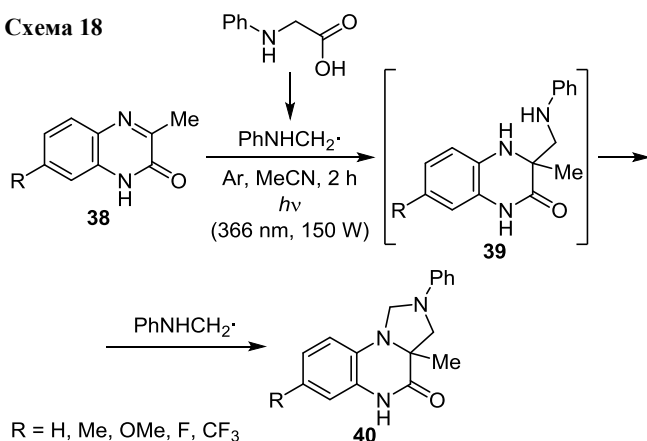
Схема 17



### 2.3. Взаимодействие с эквивалентами трехатомного синтона

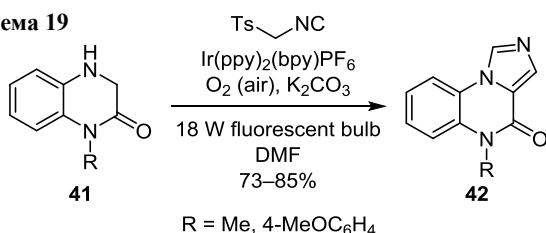
Под действием ультрафиолетового излучения 3-метилхиноксалин-2-оны **38** взаимодействуют с *N*-фенилглицином с формированием 1,2,3,4-тетрагидро-3а-метилимидазохиноксалин-4-онов **40** (схема 18). Реакция протекает по радикальному механизму: ультрафиолетовое излучение приводит к декарбоксилированию фенилглицина с формированием радикала  $\text{PhNHCH}_2\cdot$ , который присоединяется к атому С(3) хиноксалинона **38**, образуя амин **39**. Взаимодействие интермедиата **39** со второй радикальной частицей  $\text{PhNHCH}_2\cdot$  приводит к образованию соединения **40** и анилина.<sup>17</sup>

Схема 18



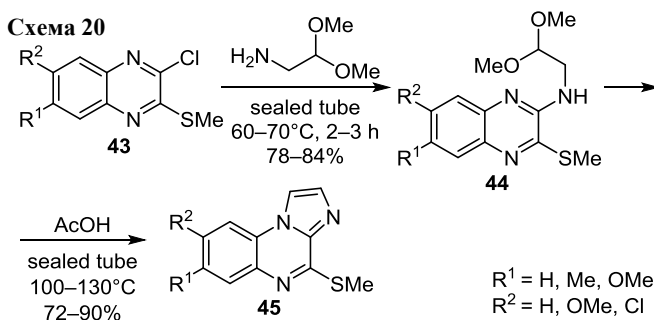
3,4-Дигидрохиноксалин-2-оны **41** и тозилметилизоцианид вступают в реакцию фотокаталитического окислительного [3+2]-циклоприсоединения с формированием имидазохиноксалин-4-онов **42** (схема 19).<sup>18</sup>

Схема 19



Удобными исходными соединениями для синтеза производных имидазо[1,2-*a*]хиноксалина являются 3-метилсульфанил-2-хлорхиноксалины **43**. Так, их взаимодействие с диметилацеталем аминокетальдегида приводит с высокими выходами к 3-[(2,2-диметоксиэтил)амино]хиноксалинам **44**, которые в условиях кислотного катализа претерпевают циклизацию в соединения **45** (схема 20). Наличие в положении 4 имидазохинокса-

Схема 20



линов **45** метилсульфанильной группы позволяет легко окислить их до соответствующих сульфонов, а последние легко трансформируются в 4-гидрокси-, 4-фенокси- и 4-алкиламинопроизводные.<sup>19</sup>

### 3. ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ (ОДНОРЕАКТОРНЫЙ) МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ИМИДАЗО[*a*]ХИНОКСАЛИНОВ

Предложен метод синтеза имидазо[1,5-*a*]хиноксалинов на основе соединений, не содержащих ни имидазольного, ни хиноксалинового фрагментов. Метод основан на конденсации ароматических альдегидов с *N*-Вос-1,2-диаминобензолами **46** и азидохалконами **47** в присутствии трифлата эрбия с последующей обработкой реакционной смеси раствором трифторуксусной кислоты в дихлорэтано (схема 21). Метод позволяет получать разнообразные 1,3,4-триарилзамещенные имидазо[1,5-*a*]хиноксалины **48** с хорошими выходами.<sup>20</sup>

На схеме 22 приведен возможный механизм образования производных имидазохиноксалина **48**. На первой стадии формируется основание Шиффа и координируется с кислотой Льюиса, приводя к интермедиату А. Независимо от этого процесса азидохалкон **47** претерпевает 1,5-гидридный сдвиг, циклизацию в три-

Схема 21

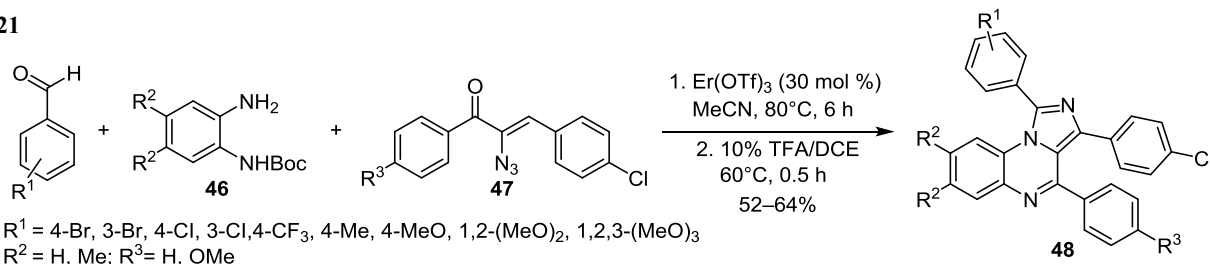
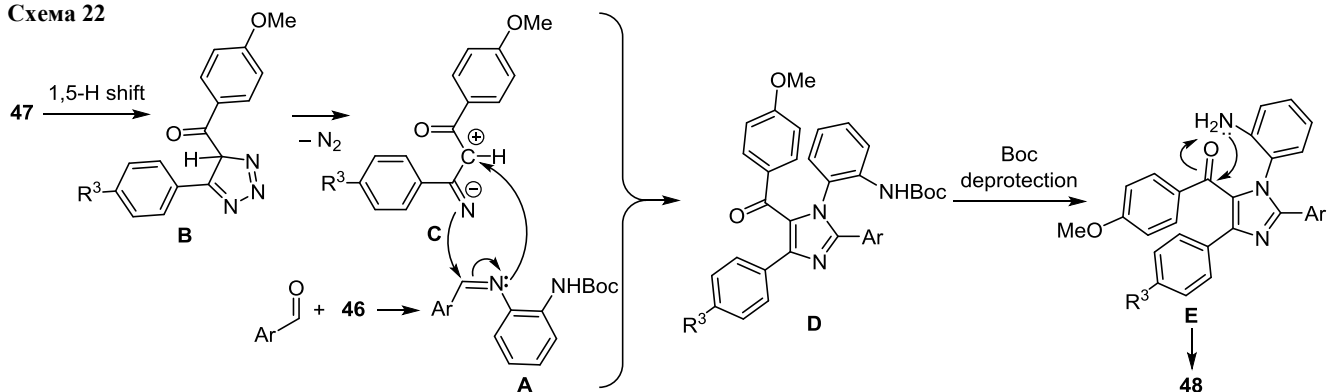


Схема 22



азол **B** и элиминирование молекулы азота, что приводит к 1,3-диполю **C**. Последующее 1,3-диполярное циклоприсоединение имина **A** к диполю **C** дает производное имидазола **D**. Финальная стадия включает внутримолекулярную циклизацию с участием аминогруппы, образовавшейся после удаления защитной Вос-группы, и карбонильной группы бензоильного фрагмента в интермедиате **E**.<sup>20</sup>

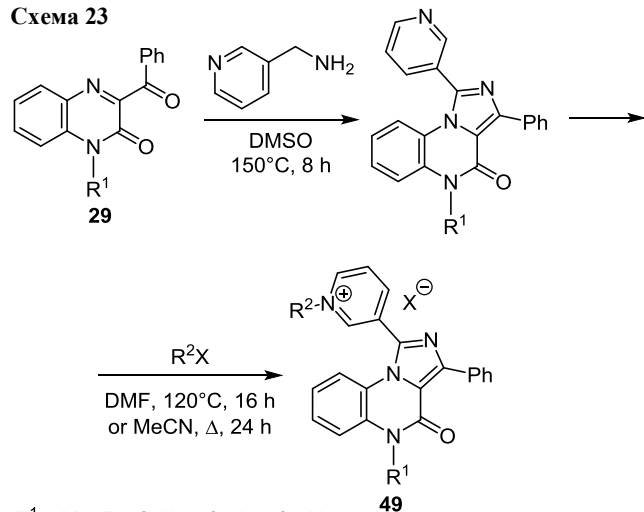
#### 4. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[*a*]ХИНОКСАЛИНОВ С ВЫРАЖЕННОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Имидазо[1,5-*a*]- и имидазо[1,2-*a*]хиноксалины с азотсодержащим заместителем в положении 1, 4 или 7, а также с двумя такими фрагментами в положениях 1 и 8 или 4 и 8 трициклической системы – наиболее привлекательные объекты для исследования биологических свойств.

##### 4.1. Синтез и активность 1-амино-, 1-пиридинил- и 1,8-дипиридинилпроизводных

Значительная антибактериальная и антигрибковая активность выявлена в серии пиридиновых производных имидазо[1,5-*a*]хиноксалинов **49**, полученных в две стадии из 3-бензоилхиноксалин-2-онов **29** (схема 23).<sup>21</sup>

Схема 23



R<sup>1</sup> = Me, Pr, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>, C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>  
R<sup>2</sup> = Bn, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>; X = Cl, Br, I

Для некоторых соединений **49** (рис. 1а) значение минимальной ингибирующей концентрации по отношению к золотистому стафилококку (*Staphylococcus aureus*) было сопоставимо с таковым лекарственного средства офлоксацин (ofloxacin). При этом бромидная соль (рис. 1а) демонстрирует противогрибковую активность (против *Candida albicans*) на уровне лекарства амфотерицин В, в то время как иодидная соль малоактивна.<sup>21</sup>

Замыканием пиразинового цикла в соединении **50** через ацилирование и последующую реакцию с хлоридом фосфора было синтезировано 8-бромпроизводное имидазо[1,5-*a*]хиноксалина **51**. Его

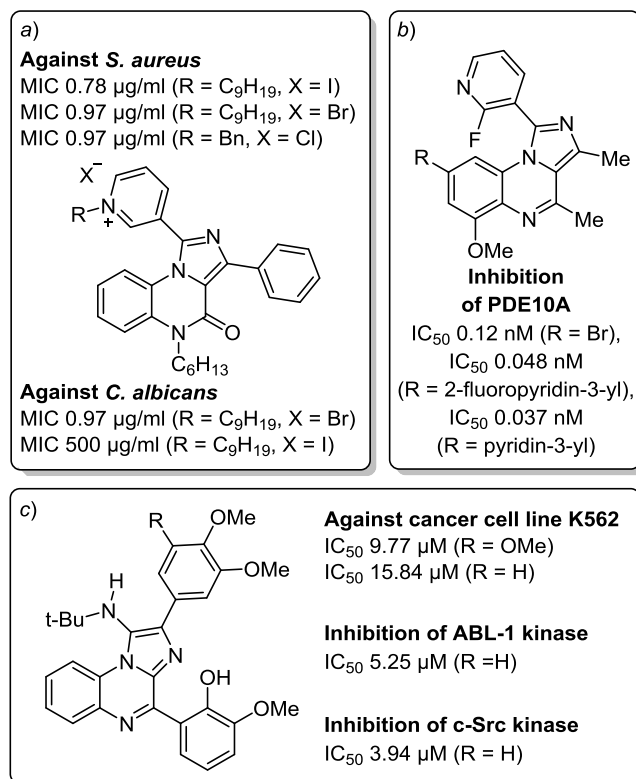
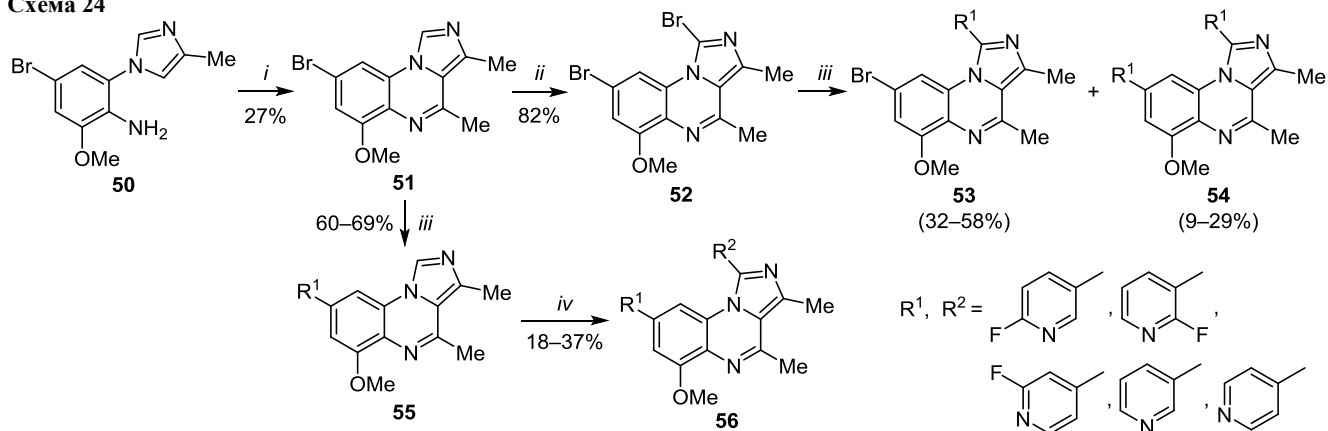


Рисунок 1. 1-Пиридинил- и 1-*tert*-бутиламиноимидазо[*a*]хиноксалины со значительной биологической активностью.

С(1)-бромирование и последующая реакция Сузуки дибрида **52** позволили получить производные **53** и **54**, содержащие пиридинильный или фторпиридинильный заместитель соответственно в положении 1 и в положениях 1 и 8 трициклической системы. Для синтеза имидазохиноксалинов **56** с различными пиридинильными заместителями в положениях 1 и 8 сначала сочетанием по Сузуки из 8-бромпроизводного имидазо[1,5-*a*]хиноксалина **51** получено 8-*R*<sup>1</sup>-производное **55**. Последующее бромирование по положению 1 и арилирование по Сузуки, но с другим производным арилбороновой кислоты приводит к соединениям **56** (схема 24). Установлена высокая активность полученных соединений по отношению к фосфодиэстеразе 10А (PDE10А), при этом дипиридинильные производные показывают более высокую активность (рис. 1б).<sup>22</sup>

Противораковые свойства выявлены у 1-аминопроизводных имидазо[1,2-*a*]хиноксалина **58**. Последние были получены в две стадии: конденсацией *o*-фенилендиамина с бензальдегидом и цианистым натрием образуются 2-амино-3-арилхиноксалины **57**, которые вступают во взаимодействие с изоцианидами и ароматическими альдегидами в присутствии каталитических количеств хлорида аммония, приводя к целевым аминоксалиновым производным **58** с высокими выходами. Заключительная стадия была проведена в отсутствие растворителя (схема 25).<sup>23</sup> С использованием 4 линий раковых клеток было исследовано ингибирование пролиферации клеток.<sup>23</sup> Наиболее активные соединения приведены на рис. 1с.

Схема 24



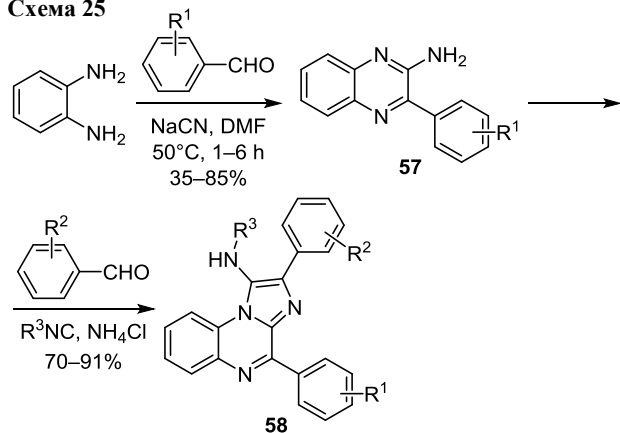
*i*: 1. Ac<sub>2</sub>O, HOAc, rt, 16 h; 2. POCl<sub>3</sub>, 120°C, 90 h

*ii*: NBS, MeCN, rt, 4 h

*iii*: R<sup>1</sup>B(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxane–H<sub>2</sub>O, 4:1, Δ, 3–8 h

*iv*: 1. NBS, MeCN, rt, 2–6 h; 2. R<sup>2</sup>B(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxane–H<sub>2</sub>O, 4:1, Δ, 3–8 h

Схема 25



R<sup>1</sup> = H, Cl, 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H, Cl, F, OMe; R<sup>3</sup> = cyclohexyl, *t*-Bu

#### 4.2. Синтез и активность 4-аминопроизводных

Синтез 4-аминопроизводных имидазо[1,2-*a*]хиноксалина **64** и **65** из имидазохиноксалин-4-онов **60** представлен на схемах 26 и 27. Хлорирование имидазо[1,2-*a*]хиноксалина **60**, полученного циклизацией соединения **59**, хлорокисью фосфора и последующая реакция аминодегалогенирования хлорида **61** в усло-

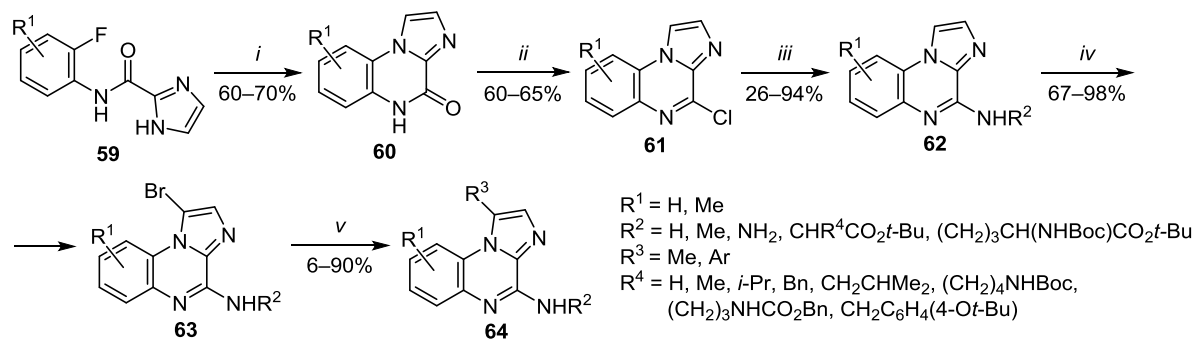
виях микроволнового излучения дают аминопроизводные **62**. Бромирование последних бромсукцинимидом<sup>24</sup> и реакция Сузуки соединения **63** приводят к образованию имидазохиноксалинов **64** с арильными и алкильными заместителями в положении 1 (схема 26).<sup>25</sup>

Имидазохиноксалины **65**, содержащие аминокислотные и диаминокислотные фрагменты, были синтезированы в результате гидролиза эфирной, сложноэфирной и амидной групп соединений **64** (R<sup>3</sup> = 3,4-(HO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) под действием трифторуксусной кислоты в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, в то время как применение BBr<sub>3</sub> приводило лишь к гидролизу только сложноэфирной группы в соединениях **64** (n = 1, m = 0) (схема 27).<sup>25a</sup>

Соединения **64** и **65** с выраженной противоопухолевой активностью в отношении человеческой меланомы (опухолевой клеточной линии A375) и ингибированием киназы IKK2 представлены на рис. 2a–c.<sup>25</sup>

На схеме 28 представлен синтез имидазо[1,5-*a*]хиноксалинов **68**, проявивших свойства селективных антагонистов рецепторов TLR7 (рис. 2d),<sup>26a</sup> но не обладающих ингибирующей активностью в отношении киназ IKK1 и IKK2 в отличие от производных имидазо[1,2-*a*]хиноксалинов **64** (рис. 2c), что объясняется отсутствием метильной группы в положении 7 или 8.<sup>26b</sup>

Схема 26



*i*: NaH, DMA, Δ, 10 h. *ii*: POCl<sub>3</sub>, Δ, 6 h or MW, 130°C, 15 min. *iii*: MeNH<sub>2</sub>, EtOH or NH<sub>4</sub>OH, H<sub>2</sub>O or H<sub>2</sub>NCHR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>*t*-Bu, DIEA, DMF, or H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(NHBoc)CO<sub>2</sub>*t*-Bu, HCl, DIEA, DMF; MW 180°C, 20–60 min. *iv*: NBS, CHCl<sub>3</sub>, Δ, 1.5–2 h. *v*: R<sup>3</sup>B(OH)<sub>2</sub> or (MeBO)<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DME, MW, 40°C, 20 min



Схема 27

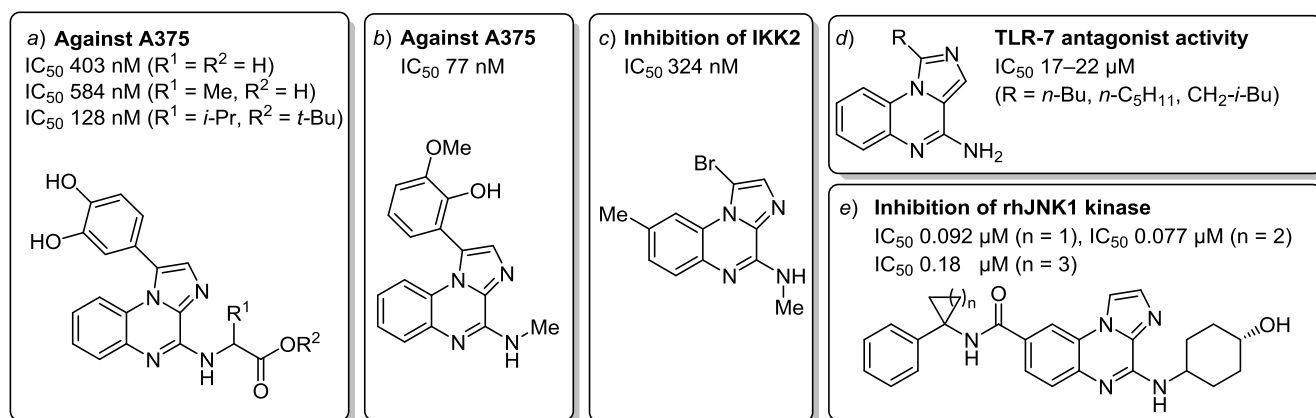
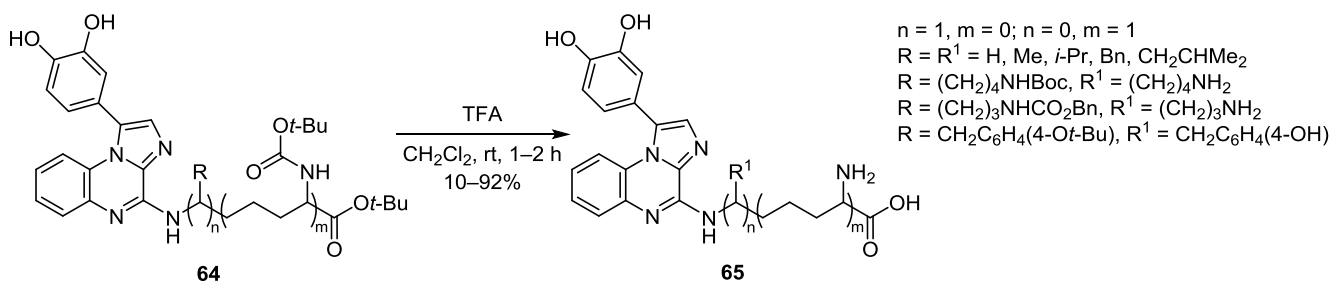
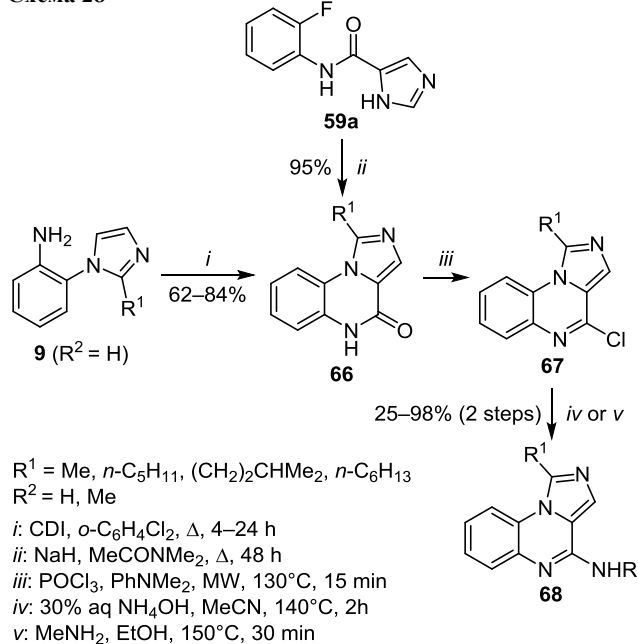


Рисунок 2. 4-Аминоимидазо[а]хиноксалины со значительной биологической активностью.

Схема 28

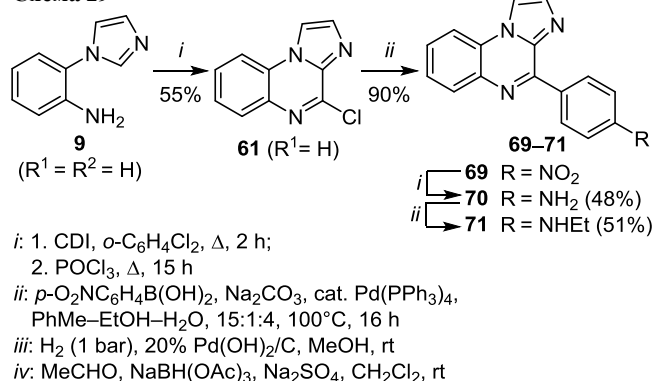


Имидазохиноксалины **68** получали либо из 2-(имидазол-1-ил)анилинов **9**,<sup>26b</sup> либо из амиды **59a**<sup>26a</sup> через промежуточные продукты **66** и **67**. Было показано, что незамещенные по положениям 1 и 3 имидазо[1,5-*a*]хиноксалины **68** могут подвергаться бромированию NBS с формированием смеси 1-бром-, 3-бром- и 1,3-дибромпроизводных.<sup>26b</sup>

4-Хлоримидазо[1,2-*a*]хиноксалин (**61**), синтезированный конденсацией 2-(имидазол-1-ил)анилина **9** с

карбонилдиимидазолом и последующей реакцией с хлорокисью фосфора, далее через нитропроизводное **69** в две-три стадии был превращен в *n*-аминофенильные производные **70** и **71** (схема 29), которые, наряду с различными *n*-аминофенильными производными пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов, исследовались как ингибиторы D-петли человеческого белка RAD51.<sup>27</sup>

Схема 29



Внутримолекулярной циклизацией этил-1-(5-метокси-карбонил-2-нитрофенил)-1*H*-имидазол-2-карбоксилата (**72**) получен метил-4-оксо-4,5-дигидроимидазо[1,2-*a*]хиноксалин-8-карбоксилат (**73**), из которого в четыре стадии синтезированы производные имидазо[1,2-*a*]хиноксалинов **75** с замещенными амино- и аминокарбонильной группами в положениях 4 и 8 соответственно (схема 30). Соединения **74** и **75** исследованы в качестве ингибиторов киназы rhJNK1 (рис. 2e).<sup>28</sup>

Схема 30

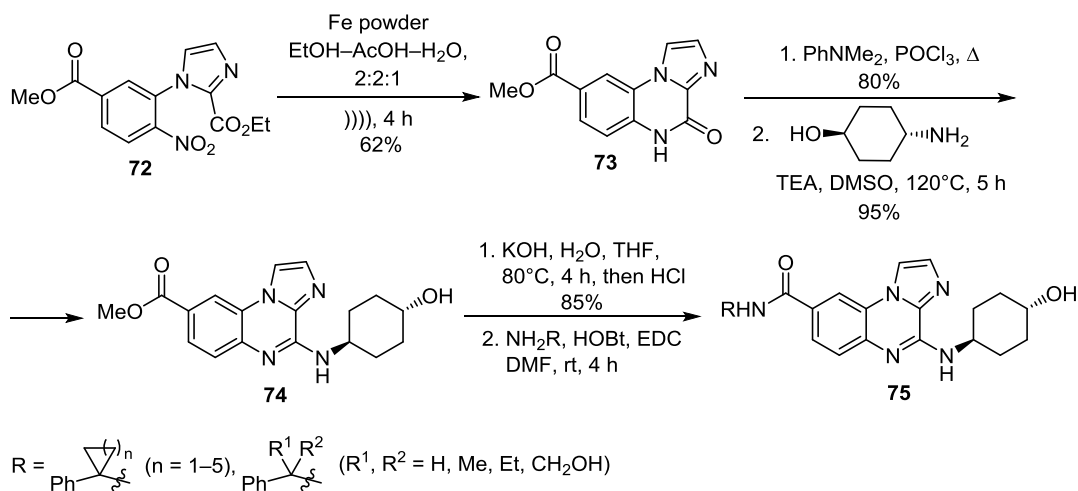
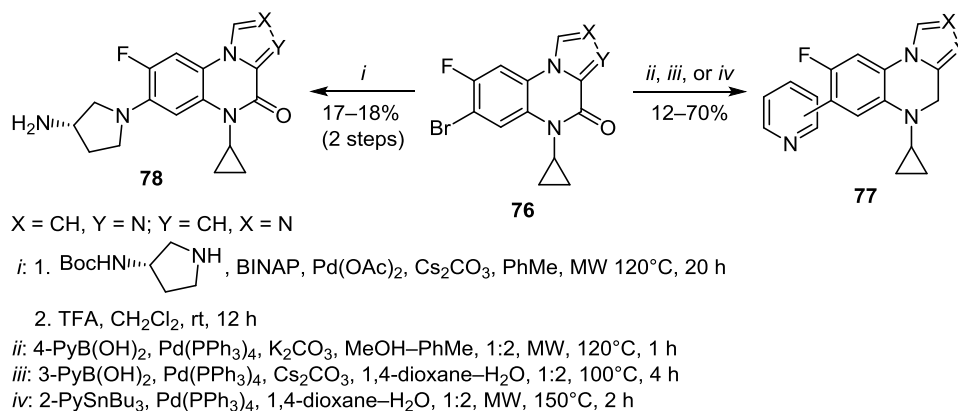


Схема 31



#### 4.3. Синтез и активность 7-пирролидинил- и 7-пиридилилпроизводных

7-Бром-8-фторимидазо[1,2-*a*]хиноксалин-4-оны и 7-бром-8-фторимидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4-оны **76** были трансформированы в различные 7-пиридилил-8-фторпроизводные **77** с помощью арилирования по Сузуки или Стилле, а также в 7-(3-аминопирролидин-1-ил)-имидазохиноксалины **78**, как показано на схеме 31.

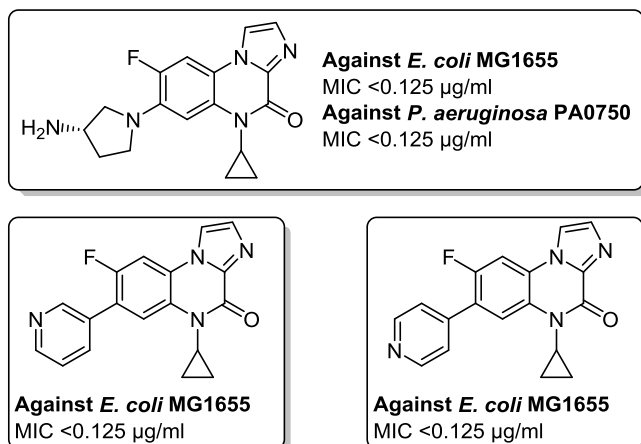


Рисунок 3. 7-Пирролидинил- и 7-пиридилимидазо[1,2-*a*]хиноксалины со значительной биологической активностью.

Была исследована и выявлена значительная антибактериальная активность соединений **77**, **78** по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям, при этом по отношению к некоторым штаммам активность новых соединений была сопоставима с активностью фторхинолоновых антибиотиков (рис. 3).<sup>29</sup>

Таким образом, за последние пять лет получили развитие различные подходы к синтезу имидазо[*a*]хиноксалинов, основанные на использовании в качестве исходных соединений как производных имидазола и хиноксалина, так и соединений, не содержащих гетероциклические фрагменты. Развивались методы с использованием микроволнового излучения, причем не только для формирования имидазохиноксалиновой системы, но и для последующих модификаций с целью введения необходимых заместителей. Исследователи уделяли внимание фотохимическим методам, металлокомплексному катализу, а также условиям, отвечающим требованиям зеленой химии. Широко исследовалась биологическая активность имидазо[*a*]хиноксалинов, в первую очередь разнообразных аминопроизводных, среди которых обнаружены соединения со значительной противоопухолевой активностью, эффективные ингибиторы киназ IKK2 и rhJNK1, селективные антагонисты рецепторов TLR-7 и соединения со значительной антибактериальной и антигрибковой активностью.

## Список литературы

- (a) Mamedov, V. A.; Kalinin, A. A. *Russ. Chem. Rev.* **2014**, *83*, 820. [Успехи химии **2014**, *83*, 820.] (b) Mamedov, V. A. *Quinoxalines: Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure*; Springer: Heidelberg, 2016. (c) Montana, M.; Mathias, F.; Terme, T.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *163*, 136.
- (a) Saliba, J.; Deleuze-Masquéfa, C.; Iskandarani, A.; El Eit, R.; Hmadi, R.; Mahon, F.-X.; Bazarbachi, A.; Bonnet, P.-A.; Nasr, R. *Anti-Cancer Drugs* **2014**, *25*, 624. (b) Khier, S.; Gattacceca, F.; El Messaoudi, S.; Lafaille, F.; Deleuze-Masquéfa, C.; Bompard, J.; Cooper, J.-F.; Solassol, I.; Pinguet, F.; Bonnet, P.-A.; Bressolle, F. M. M. *Drug Metab. Dispos.* **2010**, *38*, 1836. (c) Courbet, A.; Bec, N.; Constant, C.; Larroque, C.; Pugniere, M.; Messaoudi, S. E.; Zghaib, Z.; Khier, S.; Deleuze-Masquéfa, C.; Gattacceca, F. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0182022. (d) Chouchou, A.; Marion, B.; Enjalbal, C.; Roques, C.; Cuq, P.; Bonnet, P.-A.; Bressolle-Gomeni, F. M. M.; Deleuze-Masquéfa, C. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *148*, 369. (e) Nabbouh, A. I.; Hleihel, R. S.; Saliba, J. L.; Karam, M. M.; Hamie, M. H.; Wu, H.-C. J. M.; Berthier, C. P.; Tawil, N. M.; Bonnet, P.-A. A.; Deleuze-Masquéfa, C.; El Hajj, H. A. *Cancer* **2017**, *123*, 1662.
- Paraselli, Bh. R.; Nangunoori, S. K.; Appala, V. R.; Kanthasamy, A. G.; Anatharam, V.; Guntupalli, P. WO Patent 2017037604.
- He, Z.; Bae, M.; Wu, J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14451.
- Kalinin, A. A.; Islamova, L. N.; Fazleeva, G. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 584. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 584.]
- Chornous, V. A.; Grozav, A. N.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 474. [Журн. орган. химии **2017**, *53*, 463.]
- Chen, L.-H.; Kao, C.-H.; Dhole, S.; Barve, I. J.; Shen, L.-C.; Chung, W.-S.; Sun, C.-M. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 76123.
- Xie, C.; Zhang, Z.; Li, D.; Gong, J.; Han, X.; Liu, X.; Ma, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3491.
- Zhang, Z.; Xie, C.; Tan, X.; Song, G.; Wen, L.; Gao, H.; Ma, C. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 942.
- Joshi, G.; Chauhan, M.; Kumar, R.; Thakur, A.; Sharma, S.; Singh, R.; Wani, A. A.; Sharon, A.; Bharatam, P. V.; Kumar, R. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3526.
- Li, Z.; Yan, N.; Xie, J.; Liu, P.; Zhang, J.; Dai, B. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 589. (b) Jiang, Z.; Zhang, J.; Tong, Y.; Shi, X.; Miao, D.; Han, S. *Youji Huaxue* **2014**, *34*, 1845.
- Justyna, K.; Chrostowska, A.; Leśniak, S.; Darrigan, C.; Baylère, P.; Khayar, S.; Wentrup, C. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2017**, *125*, 335.
- Law, R. P.; Ukuser, S.; Tape, D. T.; Talbot, E. P. A. *Synthesis* **2017**, 3775.
- Mamedov, V. A.; Kalinin, A. A.; Zhukova, N. A.; Syakaev, V. V.; Rizvanov, I. K.; Latypov, S. K.; Sinyashin, O. G. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 147.
- (a) Tan, Zh.; Zhao, H.; Zhou, Ch.; Jiang, H.; Zhang, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9939. (b) Liu, H.; Wang, X.; Ma, C. *Synthesis* **2018**, 2761.
- (a) Chen, J.-F.; Liu, Z.-Q. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1850. (b) Krasavin, M.; Shkavrov, S.; Parchinsky, V.; Bukhryakov, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2627.
- De la Fuente, J. R.; Cañete, A.; Jullian, C.; Saitz, C.; Aliaga, C. *Photochem. Photobiol.* **2013**, *89*, 1335.
- Deng, Q.-H.; Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Tang, Z.-L.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Chem.–Asian J.* **2014**, *9*, 2432.
- Singh, B.; Acharya, A.; Ila, H. *Lett. Org. Chem.* **2018**, *15*, 441.
- Sashidhara, K. V.; Prasad Dodda, R.; Upadhyay, A.; Reddy Palnati, G.; Modukuri, R. K.; Kant, R. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2612.
- Kalinin, A. A.; Voloshina, A. D.; Kulik, N. V.; Zobov, V. V.; Mamedov, V. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 345.
- Wagner, S.; Scheunemann, M.; Dipper, K.; Egerland, U.; Hoefgen, N.; Steinbach, J.; Brust, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *107*, 97.
- Rezaei, Z.; Didehvar, M. M.; Mahdavi, M.; Azizian, H.; Hamedifar, H.; Mohammed, E. H. M.; Ostad, S.; Amini, M. *Bioorg. Chem.* **2019**, *90*, 103055.
- Karroum, N. B.; Patinote, C.; Deleuze-Masquéfa, C.; Moarbess, G.; Diab-Assaf, M.; Cuq, P.; Kassab, I.; Bonnet, P.-A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 183. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 183.]
- (a) Chouchou, A.; Patinote, C.; Cuq, P.; Bonnet, P.-A.; Deleuze-Masquéfa, C. *Molecules* **2018**, *23*, 2987. (b) Zghaib, Z.; Guichou, J.-F.; Vappiani, J.; Bec, N.; Hadj-Kaddour, K.; Vincent, L.-A.; Paniagua-Gayraud, S.; Larroque, C.; Moarbess, G.; Cuq, P.; Kassab, I.; Deleuze-Masquéfa, C.; Diab-Assaf, M.; Bonnet, P.-A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2433. (c) Moarbess, G.; Guichou, J.-F.; Paniagua-Gayraud, S.; Chouchou, A.; Marcadet, O.; Leroy, F.; Ruédas, R.; Cuq, P.; Deleuze-Masquéfa, C.; Bonnet, P.-A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *115*, 268.
- (a) Karroum, N. B.; Moarbess, G.; Guichou, J.-F.; Bonnet, P.-A.; Patinote, C.; Bouharoun-Tayoun, H.; Chamat, S.; Cuq, P.; Diab-Assaf, M.; Kassab, I.; Deleuze-Masquéfa, C. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 7015. (b) Patinote, C.; Bou Karroum, N.; Moarbess, G.; Deleuze-Masquéfa, C.; Hadj-Kaddour, K.; Cuq, P.; Diab-Assaf, M.; Kassab, I.; Bonnet, P.-A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 909.
- Budke, B.; Tueckmantel, W.; Miles, K.; Kozikowski, A. P.; Connell, P. P. *ChemMedChem* **2019**, *14*, 1031.
- Li, B.; Cociorva, O. M.; Nomanbhoy, T.; Weissig, H.; Li, Q.; Nakamura, K.; Liyanage, M.; Zhang, M. C.; Shih, A. Y.; Aban, A.; Hu, Y.; Cajica, J.; Pham, L.; Kozarich, J. W.; Shreder, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5217.
- Jeannot, F.; Taillier, T.; Despeyroux, P.; Renard, S.; Rey, A.; Mourez, M.; Pöeverlein, C.; Khichane, I.; Perrin, M.-A.; Versluys, S.; Stavenger, R. A.; Huang, J.; Germe, T.; Maxwell, A.; Cao, S.; Huseby, D. L.; Hughes, D.; Bacqué, E. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3565.