

А. А. Ботева*, О. П. Красных

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ, МОДИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-ХИНОЛОНОВ

(ОБЗОР)

Обобщены данные по способам построения 4-хинолонового остова и модификации заместителей вокруг него. Рассмотрены соотношения "структура–активность" 4-хинолонов на примере антибактериальной и противоопухолевой активности.

Ключевые слова: 4-хинолоны, биологическая активность.

4-Хинолоны являются предметом изучения многих научных коллективов, что находит отражение в многочисленных обзорах и монографиях, посвященных разным аспектам изучаемой проблемы. Один из ранних обзоров [1] затрагивает вопросы синтеза отдельных представителей группы 4-хинолонов и сравнительной характеристики их противомикробной активности. В обзоре [2] рассмотрены основные подходы к построению фторхинолонового остова, а также варьирование заместителей в различных положениях. Взаимосвязь структуры и антибактериальной активности обсуждается в работе [3], методы синтеза полициклических производных 4-хинолонов по признаку аннелирования циклов к различным граням хинолонового остова – в обзоре [4]. Обзоры [5, 6] посвящены выявлению структурных модификаций 4-хинолонов, ответственных за трансформацию их из антибактериальных агентов в противоопухолевые. Молекулярно-биологические особенности антибактериального действия 4-хинолон-3-карбоновых кислот рассматриваются в работе [7], вопросы клинического применения 4-хинолонов обсуждаются в обзорах [8–12] и монографии [13]. Синтез, соотношения "структура–активность" биоизостеров 4-хинолонов – 2-пиридонов – рассмотрены в обзоре [14].

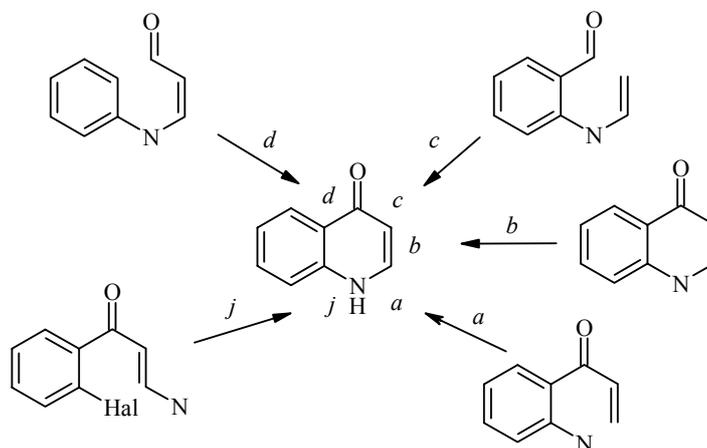
Цель данного обзора – систематизировать имеющиеся методы получения не только фторхинолонов, но и любых 4-хинолонов, показать направления модификации молекулы по всем положениям, суммировать данные по различным видам активности, а также взаимосвязи "структура – активность" на примере антибактериальной и противоопухолевой активности.

1. Методы получения 4-хинолонов

К настоящему времени известно много способов получения 4-хинолонов. В зависимости от того, возникновение какой связи (*a*, *b*, *c*, *d* или *j*) приводит к замыканию кольца, все реакции условно можно разделить на 5 групп.

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

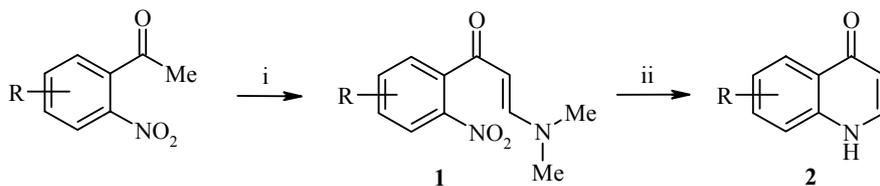
Условность заключается в том, что для многостадийных процессов отнесение к определенной группе происходит в данном случае на основании рассмотрения структуры образующегося перед 4-хинолоном соединения, существование которого постулируется авторами, без учета количества стадий и особенностей механизма реакций.



1.1. Тип *a*

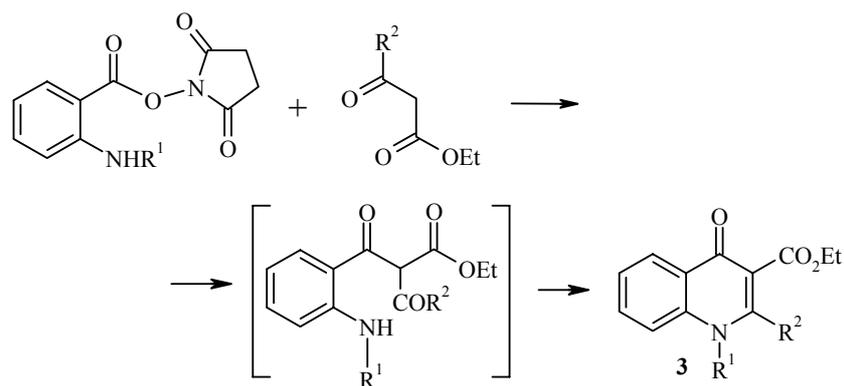
Замыкание связи *a* осуществляется циклизацией *орто*-COR-замещенных ароматических аминов, имеющих в β -положении заместителя R электрофильный центр.

Так, предложен метод синтеза 2,3-незамещенных 4-хинолонов циклизацией енамина **1**, получаемого нагреванием *о*-нитроацетофенона с диметил-ацеталем диметилформаида в ДМФА при 100 °С [15]. Циклизацию проводят в восстановительных условиях в присутствии циклогексена и 10% Pd-C в качестве катализатора.



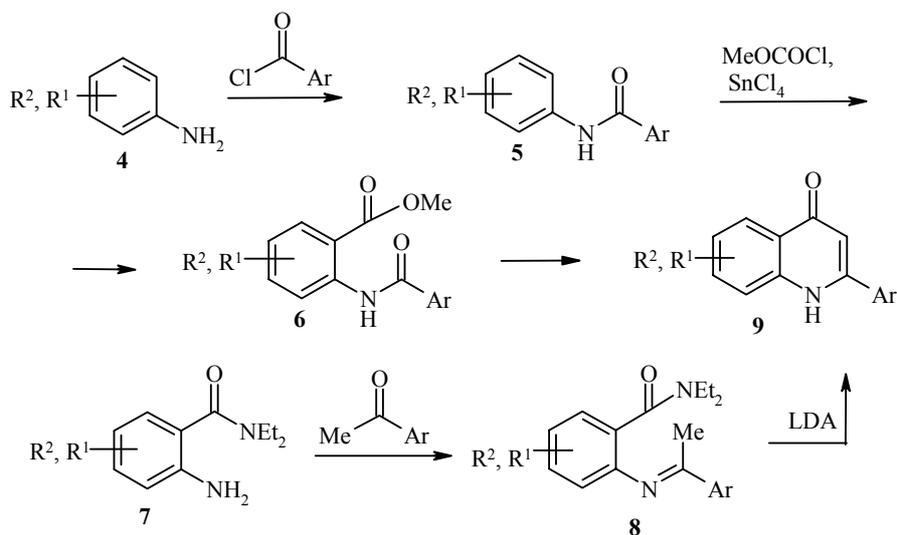
i – $(\text{MeO})_2\text{CHNMe}_2$, ДМФА; ii – 10% Pd-C, циклогексен, EtOH

Промежуточный продукт реакции C-ацилирования анионов β -кето-эфиров эфирами N-гидросисукцинимида и антралиловых кислот спонтанно циклизуется с образованием этил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилатов **3** [16].



1.2. Тип *b*

Данный тип реакций сводится к образованию промежуточных производных **6** или **8**, циклизация которых с замыканием связи *b* приводит к образованию 4-хинолонового цикла.



LDA – диизопропиламид лития

Анилины **4** или амиды антралиновых кислот **7** взаимодействуют с замещенными бензоилхлоридами или ацетофенонами с образованием соединений **5** или, соответственно, **8**. Соединения **5** ацилируют по Фриделю–Крафтсу метилхлорформиатом. Полученные производные **6** и **8** циклизуются с образованием 4-хинолонов **9** [17].

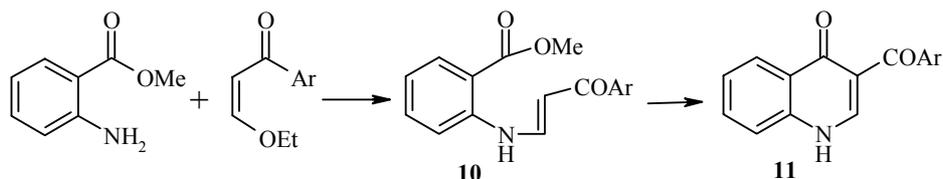
Циклизация соединений **6** и **8** проходит в присутствии этилата натрия (под давлением) [18], под воздействием *трет*-бутилата калия в *трет*-бутиловом спирте [17, 19–23], абсолютном диоксане в присутствии гидроксида натрия [24] или в ТГФ в присутствии диизопропиламида лития (–30 °С) [22]. Этот способ позволяет получать *N*-незамещенные-2-арил-4-хинолоны, содержащие различные заместители в бензольном кольце.

Данный подход можно применить для получения [*a*]аннелированных 4-хинолонов [25].

1.3. Тип *c*

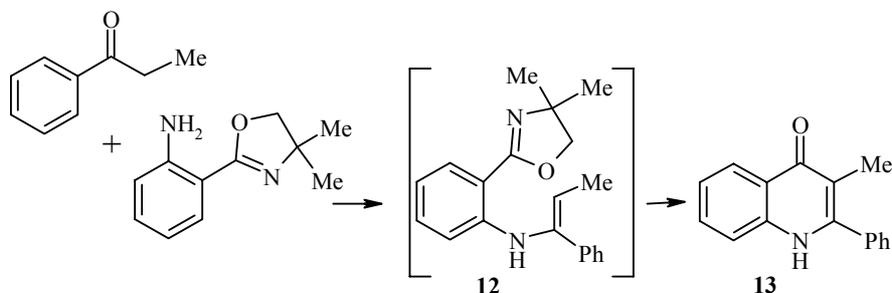
Замещенные *орто*-N-виниламинопроизводные бензойной кислоты, типа соединения **10**, являются исходными для циклизации с образованием связи *c*.

Реакция метилового эфира антраниловой кислоты и ароилвиниловых эфиров в различных условиях с выходами 40–84% приводит к образованию енаминов **10**, которые циклизуются в 3-ароил-4-хинолон **11** в присутствии метилата натрия в дифенилоксиде (1 : 8) [26].



Вместо винилового эфира в данных превращениях могут быть использованы диэтиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты [1] и 2-диметиламино-3-нитропропен [27].

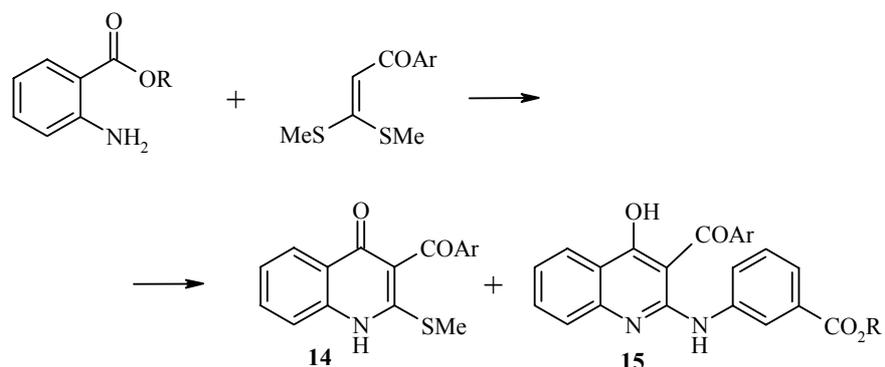
Необычный способ получения 4-хинолонов **13** описан в работе [28] из различных кетонов и *o*-оксазолинзамещенного анилина, которые выдерживают при кипячении в абсолютном бутаноле в течение 24 ч в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в атмосфере азота или аргона. Взаимодействие протекает через образование структуры **12**, являющейся аналогом *орто*-N-виниламинопроизводных бензойной кислоты **10**, с тем лишь отличием, что в соединении **12** используется скрытая оксазолиновая форма карбоксильной группы [29]. (Подробный механизм рассмотрен в оригинальной статье [28].)



В зависимости от исходного кетона могут быть получены различным образом замещенные, а также [b]циклопентано- и [b]циклогексаноаннелированные 4-хинолоны с хорошими выходами (70–90%).

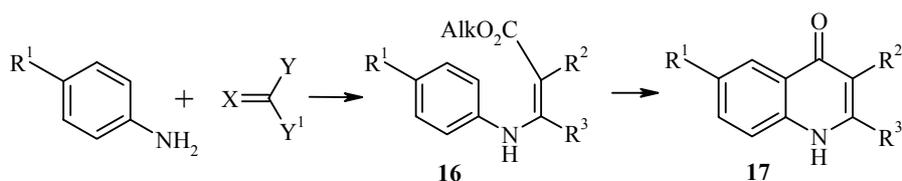
В работе [30] авторы предлагают способ построения 4-хинолоновой системы, заключающийся во взаимодействии метилового эфира *o*-аминобензойной кислоты с α -ароилкетендитиоацеталем в толуоле или ДМФА, приводящий к образованию 4-хинолонов **14** и 4-гидроксихинолинов **15**. Подбор условий позволяет получать 4-хинолоны **14** в качестве основного продукта реакции. Данный способ можно отнести к этому типу построе-

ния 4-хиолонов, так как формально реакция протекает с образованием того же интермедиата, который описан выше.



1.4. Тип *d*

Группа реакций, основанная на замыкании связи *d*, является одной из самых многочисленных среди методов синтеза 4-хиолонов. Енамины **16**, необходимые для синтеза 4-хиолонов **17**, получают конденсацией замещенных анилинов с различными реагентами.

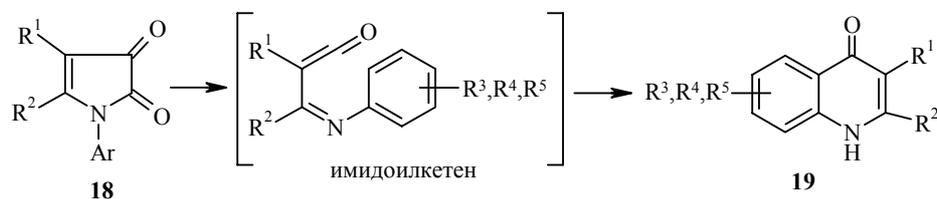


Исходные реагенты	16, 17 R ² , R ³
$\text{O}=\text{C}(\text{Ar})\text{CHCO}_2\text{Et}$	R ² = H, R ³ = Ar [31–33]
$\text{AlkOCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Alk})_2$	R ² = CO ₂ Alk, R ³ = H [34–42]
$\text{O}=\text{C}(\text{Ar})\text{Cl} \quad \text{PCl}_5, \quad \text{NaCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$	R ² = CO ₂ Et, R ³ = Ar [43]
$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$	R ² = H, R ³ = CO ₂ Me [40]
$\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	R ² = R ³ = H [1]
$\text{MeCOCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	R ² = Me, R ³ = H [1]
$\text{EtOCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})\text{CN}$	R ² = CN, R ³ = H [1]

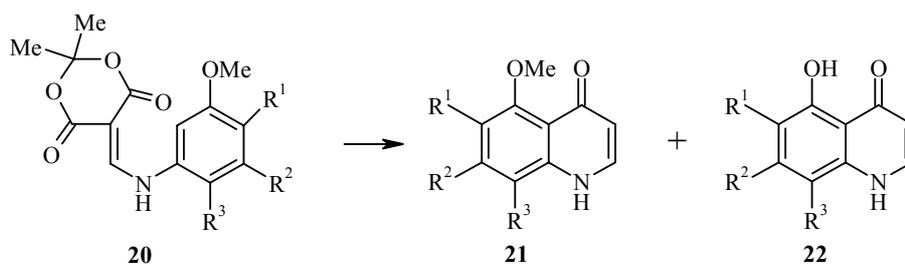
Циклизация енаминов **16** осуществляется нагреванием в высококипящих растворителях, таких как бифенил [44], бифениловый эфир [1, 26,

32, 34, 36, 37, 41, 42, 45–47], даутерм А [35, 38, 39, 48, 49], минеральное масло [1], или с использованием эффективных циклизующих агентов – ПФК или ее эфиров [1, 2], галогенпроизводных фосфора [1], $ZnCl_2$ [1], конц. H_2SO_4 в смеси с уксусным ангидридом [1], реагентом Итона (смесь оксида фосфора(V) и метилсульфокислоты) [37, 40]. Применение последнего позволяет снизить температуру циклизации с 140 °С (если применять в качестве циклизующего агента ПФК) до 50 °С (!) при сохранении количественных выходов [39, 40]. Выходы целевых хинолонов хорошие – 60–97%.

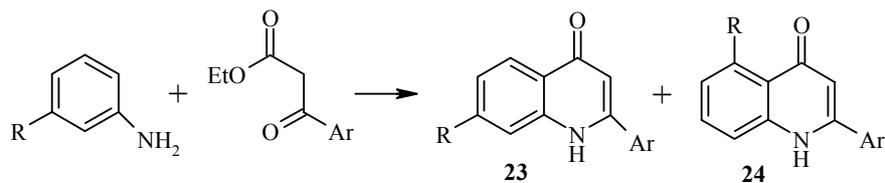
Метод получения 4-хинолонов термоллизом 1-арил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов **18** также может быть отнесен к этому типу реакций. Реакция протекает через образование имидоилкетена, который, являясь нестабильным соединением, циклизуется по *орто*-положению бензольного кольца с образованием метиловых эфиров 4-оксо-1,4-дигидрохиолин-2-карбоновых кислот **19** [50, 51].



В случае ариламинометилпроизводных кислот Мельдрума **20** реакция протекает, по-видимому, тоже через образование имидоилкетена и приводит к 4-хинолону **21**. В некоторых случаях наблюдается образование продукта деметилирования **22**. Кроме того выделяют еще и N-метил-4-хинолон, что может быть объяснено тем, что атом азота хинолонового кольца включен в процесс деметилирования [52].

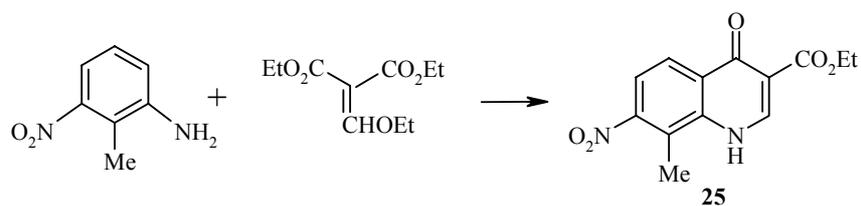


Хотя в работах [45, 53, 54] авторы не постулируют промежуточное образование енамина, данные методы отнесены к типу *d*, так как являются примерами применения известного метода построения хинолиновой системы по Конраду–Лимпаху. При взаимодействии замещенных анилинов с этиловым эфиром ароилуксусной кислоты, в присутствии полифосфорных кислот, образуются замещенные 2-арил-4-хинолоны **23** и **24** [53].



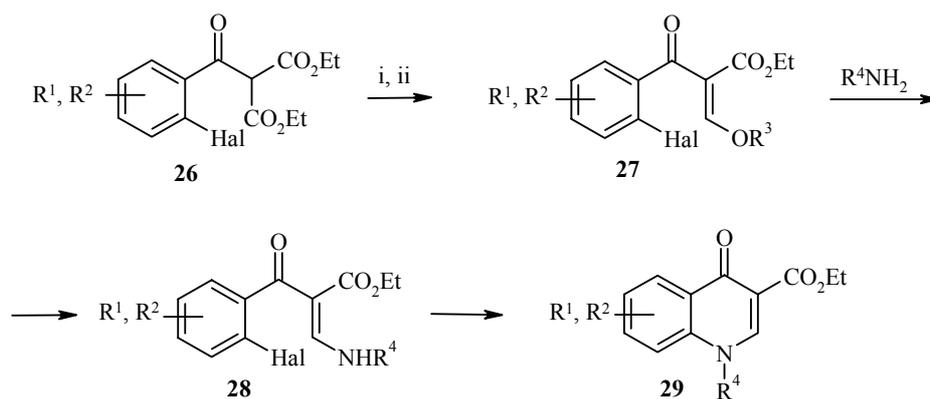
Этот подход может быть использован в комбинаторной химии, что демонстрируют авторы в работе [45] с целью получения разнообразно замещенных по всем возможным позициям хинолонов с применением метилсульфокислоты в качестве катализатора.

4-Хинолон **25** образуется при взаимодействии замещенных анилинов с диэтиловым эфиром этоксиметиленамалоновой кислоты при нагревании в даутерме А [54].



1.5. Тип *j*

Данный тип представлен многостадийными реакциями, в которых образуются аминovinил(фенил)кетоны. Замыкание цикла на последней стадии осуществляется с участием атома галогена в *орто*-положении арильного заместителя аминovinил(фенил)кетонов и образованием связи *j*.



i – H₂O; *ii* – HC(OEt)₃ или CH(OEt)₂NMe₂, Ac₂O

Производное **26**, получаемое путем последовательных превращений из бензойных кислот (галогенангидридов) [55–57] или α -(нитро)ацетофенонов [58, 59] и ацетала ДМФА [59] или этилового эфира 3-(диалкиламино)-акриловой кислоты [55, 60], гидролизуют и декарбоксилируют, а затем конденсируют с этилортоформиатом или диэтилацеталем ДМФА в искусственном ангидриде. Образующееся соединение **27** переаминируют под действием первичных аминов, что позволяет ввести различные заместители в положение 1.

Циклизация соединений **28** с образованием 4-хинолонов **29** может протекать в присутствии различных реагентов: этилата натрия в этаноле [61], KF в ДМФА [60], K_2CO_3 или Li_2CO_3 в ДМФА [26, 55, 56, 58, 60, 62–64] или ацетонитриле, или NaN в диоксане [57], ТГФ [62], триэтиламина в ДМФА [65], ДМСО [59] или в толуоле [57, 59, 60].

Данный тип реакций позволяет получать различно замещенные 4-хинолоны. В ароматической части могут содержаться разнообразные радикалы, в положении 1 могут быть алкил, циклоалкил, арил, гетарил, гетариламиногруппы. Этим методом также можно получать трициклические соединения, содержащие 4-хинолоновый фрагмент [61], аналоги офлоксацина [63] или пентациклические производные [66]. В положении 3 4-хинолонов, как правило, находятся карбоксильная или алкоксикарбонильная группа [55, 56, 60, 63–67], хотя могут быть нитрогруппа [59], CN [68], или H [58, 69]. Более того, по данной схеме можно получить достаточно редкие 2-замещенные 4-хинолоны (карбоксильная группа [69], трифторметильная группа [58]).

Легкость циклизации зависит от характера заместителя при енаминовом атоме азота. При переходе от алкильных заместителей к ароматическим она увеличивается, о чем можно судить по уменьшению продолжительности реакции [59].

Циклизация 2-(алкил)амино-4-оксо-4-полифторарил-2-бутеновых кислот или этил-4-амино-2-оксо-3-пентафторбензоил-3-бутеноатов также относится к типу *j*. Конечный 4-хинолон получается непосредственно в одну стадию циклизацией в присутствии щелочи или триэтиламина [69–72].

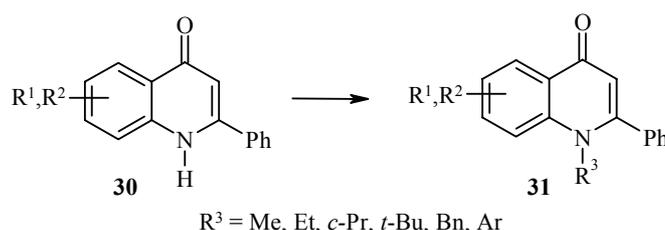
2. Модификация 4-хинолонов

В данной части обзора рассматриваются методы, применяемые для модификации 4-хинолонов, т. е. превращения 4-хинолонов, синтезированных одним из описанных выше методов, протекающие с сохранением 4-хинолонового фрагмента. В основном их использовали в рамках работ, направленных на получение более активных соединений, т. е. модификации носят прикладной характер.

Методология, которая используется для модификации того или иного положения, зависит от структуры исходной молекулы. Так как долгое время аксиомой считалось, что для синтеза 4-хинолонов, обладающих биологической активностью, необходимо сохранять группу CO_2H в положении 3 и атом фтора в положении 6, то основное количество работ посвящено именно таким хинолонам, т. е. химия 4-хинолонов изучалась довольно односторонне.

2.1. Модификация положения 1

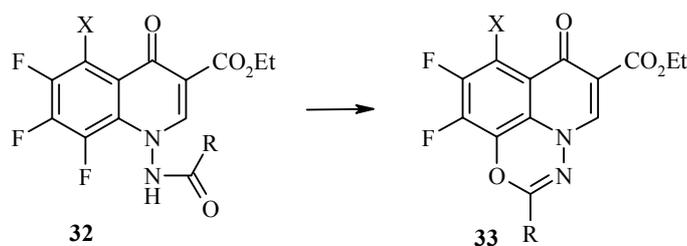
Модификация N-незамещенных 4-хинолонов заключается во введении алкильных заместителей реакцией с соответствующим алкилгалогенидом в присутствии поташа, гидрида натрия [19, 26, 31, 32, 36, 41, 42, 62], гидроксида калия [1]; или арильных – реакцией хинолона и 4-фторнитробензола или 3,4-дифторнитробензола в ДМФА в присутствии поташа [73]. Алкилирование может проводиться иодистым метилом, этилом, *трет*-бутилбромидом [36], бензилбромидом [42] или триэтилфосфатом [1, 48].



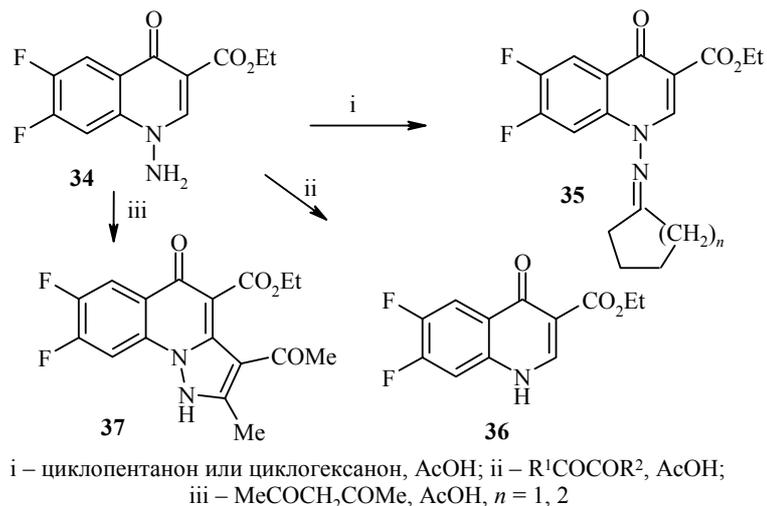
Иногда в качестве побочного продукта выделяют O-алкилированный хинолин [32].

Разнообразие модификаций по положению 1 ограничивает тот факт, что для проявления хинолоном хорошей антибактериальной активности в данном положении должна быть относительно малая липофильная группа, например, циклопропильная [14].

1-Ациламино-4-хинолоны **32** при нагревании в толуоле в присутствии карбоната калия циклизируются в оксадиазиноаннелированные аналоги **33** [74].



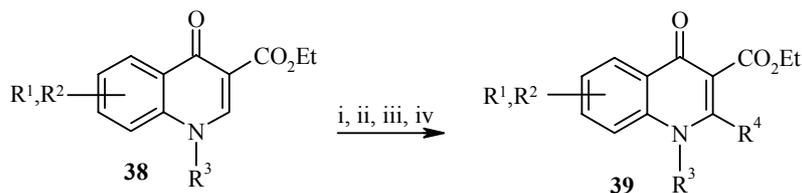
Аминогруппа в положении 1 4-хинолона **34** использована для получения гидразонов **35** реакцией с циклогексаноном или циклопентаноном в уксусной кислоте. В реакции хинолона **34** с α -дикарбонильными соединениями (глиоксаль, глиоксиловая кислота, этилпируват) происходит дезаминирование с образованием хинолонов **36**. При взаимодействии 4-хинолона **34** с ацетоацетоном в среде уксусной кислоты образуются трициклические пиазоло[1,5-*a*]хинолины **37** [75, 76].



2.2. Модификация положения 2

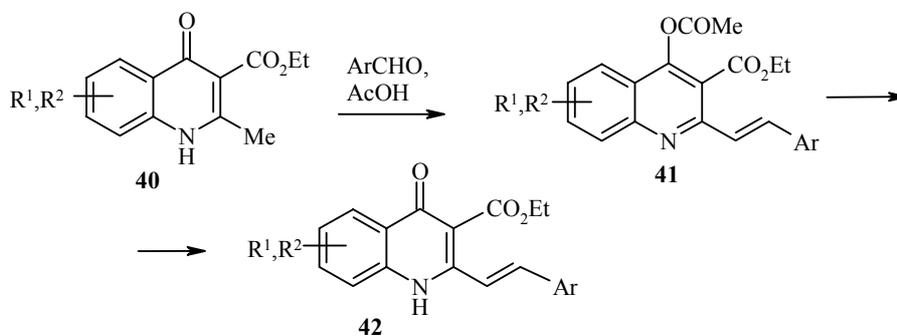
Модификации положения 2 достаточно ограничены, так как при условии присутствия карбоксильной группы в положении 3, в положение 2 трудно было ввести какой-либо заместитель [6].

В случае 2-незамещенного 4-хинолона **38** введение алкильного или арильного остатка в это положение может быть осуществлено с помощью реактива Гриньяра и иодида меди с последующей обработкой [56, 62, 77].



i – R⁴MgBr, CuI (R⁴ = Me, Ph, C₂H₅); ii – NaH; iii – PhSeCl; iv – H₂O₂

Находящийся в положении 2 метильный заместитель может быть далее использован для модификации, например, путем конденсации. Так реакция хинолонов **40** с альдегидами в среде уксусного ангидрида приводит к образованию хинолона **42** через стадию выделения промежуточного О-ацетильного производного 4-гидроксихинолина **41** [78, 79].



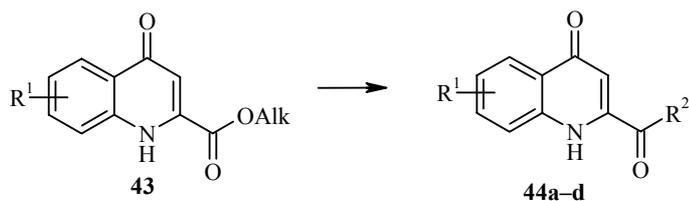
Типичные реакции сложноэфирной группы 4-оксохинолинкарбоксилатов **43** могут быть использованы для получения соответствующих карбоновых кислот и их производных.

Гидролиз 2-алкоксикарбонильной группы соединений **43** в щелочной среде при перемешивании при комнатной температуре в течение 5 ч приводит к образованию соединений **44a** ($R^2 = \text{OH}$) с количественными выходами [49].

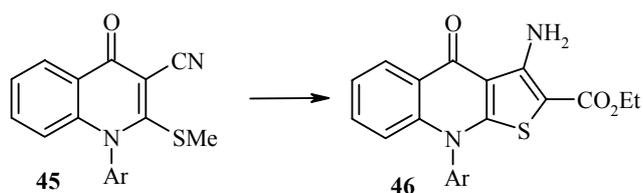
4-Морфолин-4-илфениламидамы **44b** получают при взаимодействии 4-хинолонов **43** с 4-морфолиноанилином в присутствии тетрафторбората 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония и гидроксibenзотриазола в ДМФА при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Выходы 43–58% [49].

N-[(Хинолинил)карбонил]гуанидины **44c** образуются в результате реакции гуанидина и сложноэфирной карбонильной группы 4-хинолонов **43** при выдерживании компонентов в растворе ДМФА при комнатной температуре в течение 2–24 ч [46].

2-[(2-Хинолинил)карбонил]-1-гидразинкарбоксимидамиды **44d** образуются последовательно в две стадии. Сначала взаимодействием с гидразином получают гидразиды 4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновых кислот, которые реагируют с гидрохлоридом 1H-пиразол-1-карбоксамидина в ДМФА при нагревании до 100 °С в течение 3 ч [46].

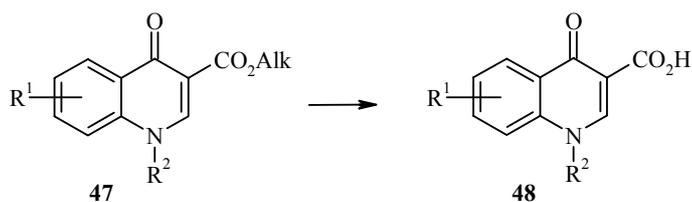


1-Арил-4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбонитрилы **45** реагируют с этил-2-меркаптоацетатом в присутствии триэтиламина в абсолютном этаноле и инертной атмосфере с образованием тиено[2,3-*b*]хинолонов **46** [68].

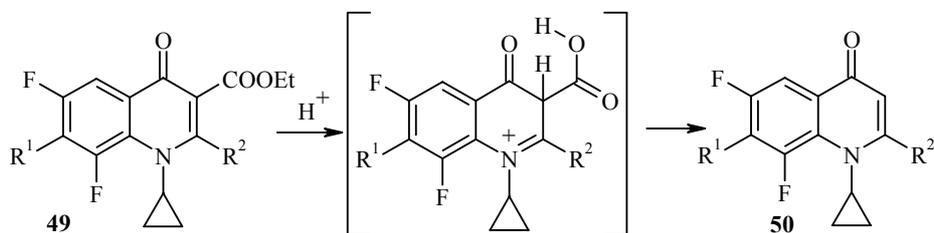


2.3. Модификация положения 3

Большая группа реакций связана с использованием реакционной способности сложноэфирной и карбоксильной групп в положении 3. Гидролиз сложноэфирной группы соединения **47** осуществляется в соляной кислоте [62], смеси уксусной и соляной кислот [65, 80]. Гидролиз также может быть проведен с помощью 10% NaOH [34] или гидроксидом натрия в этаноле [41, 42, 62].



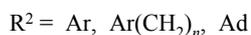
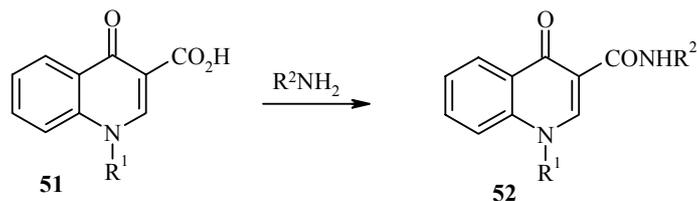
Неожиданные результаты были получены авторами [62] при проведении обычного кислотного гидролиза этил-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоксилатов **49** в смеси уксусная кислота–вода–соляная кислота. Вместо ожидаемых кислот были получены продукты их декарбоксилирования **50**. Такой удивительный результат авторы объясняют большей стабильностью аммонийного иона с $R^2 = \text{Me}, \text{Ph}$ по сравнению с $R^2 = \text{H}$ в условиях кислотно-катализируемого декарбоксилирования β -кетокислот.



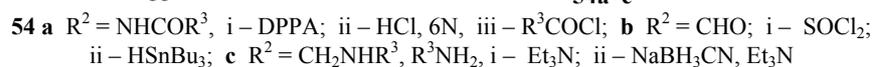
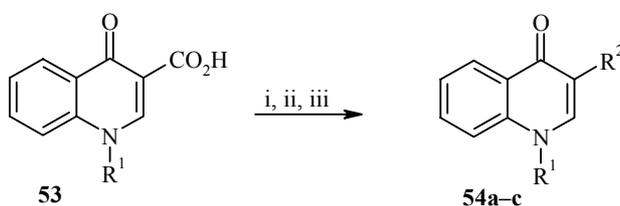
Кроме этого, выдерживание 4-оксохинолинкарбоксилатов в бифенилоксиде 10 ч при 250 °С также приводит к отщеплению CO_2 [27]. Использование цианида натрия в ДМФА сокращает время реакции до 30 мин и позволяет снизить температуру до 150 °С [62]. В работе [81] для проведения декарбоксилирования замещенных 4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновых кислот используют нагревание в хинолине при 230 °С в присутствии меди.

Алкилирование карбоксильной группы в положении 3 проводят с помощью алкилгалогенидов в присутствии карбоната калия в N,N -диметилацетамиде или реакцией этерификации с помощью 2-морфолино-, 2-пиперазино- или 2-пиперидиноэтанола в присутствии триэтиламина и этилхлорформиата в дихлорметане [82]. В реакции 4-оксо-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновых кислот с аминокислотами (лизин, аргинин) в MeOH или в ацетоне получены их соли [82].

1,4-Дигидрохинолин-3-карбоксамиды **52** получают из соответствующих кислот **51** и аминов с применением методологии твердофазного синтеза, используя в качестве носителя полистирол, модифицированный введением 1-гидрокси-1Н-бензотриазольной якорной группы [41, 42]. Аналогичное взаимодействие 4-оксо-3-этоксикарбонил-1,4-дигидрохинолинов с 4-хлорбензиламином может протекать в этиленгликоле [37].

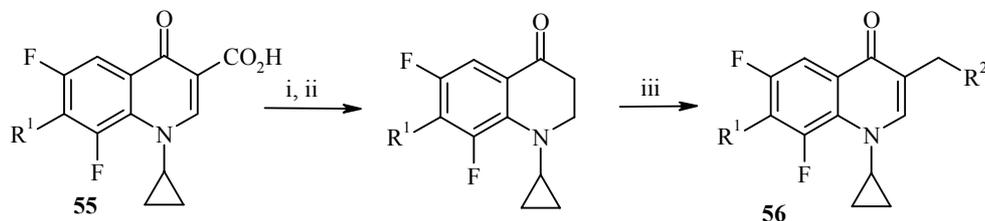


"Ретро-амиды" **54a** ($\text{R}^2 = \text{NHCOR}^3$) были получены из кислот **53** реакцией Кёртиуса (Curtius) в присутствии дифенилфосфорилзида (DPPA). Реакция идет в *трет*-бутиловом спирте в присутствии *трет*-бутилата калия через образование промежуточных защищенных аминопроизводных, которые легко расщепляются в кислотных условиях и далее взаимодействуют с ацилхлоридами с образованием амидов **54**.



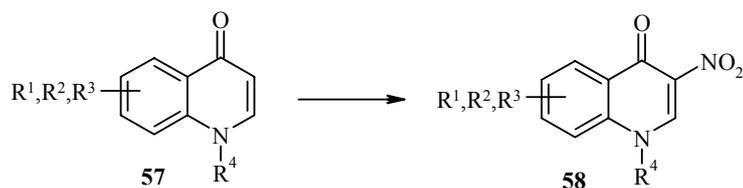
4-Оксохинолинкарбальдегиды **54b** ($\text{R}^2 = \text{CHO}$) синтезируют из кислот **53**, используя гидрид трибутилолова в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия в абсолютном толуоле. Далее карбальдегиды подвергают восстановительному аминированию в присутствии цианборгидрида натрия в абсолютном метаноле с образованием 3-аминометил-4-оксо-1,4-дигидрохинолинов **54c** ($\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{NHR}^3$, R^3NH_2) [41, 42].

Последовательность реакций (восстановление–декарбоксилирование–конденсация) авторы использовали в работе [83] для введения разнообразных заместителей в положение 3 хинолонов **55**.



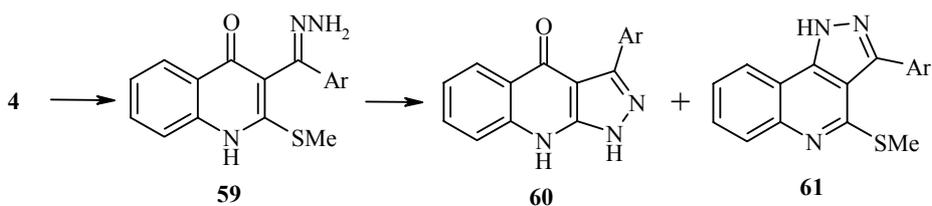
Нитрование 3-незамещенных-4-хинолонов **57** с образованием 3-нитро-

производных **58** проводят конц. HNO_3 [84] или азотной кислотой в серной кислоте [27].

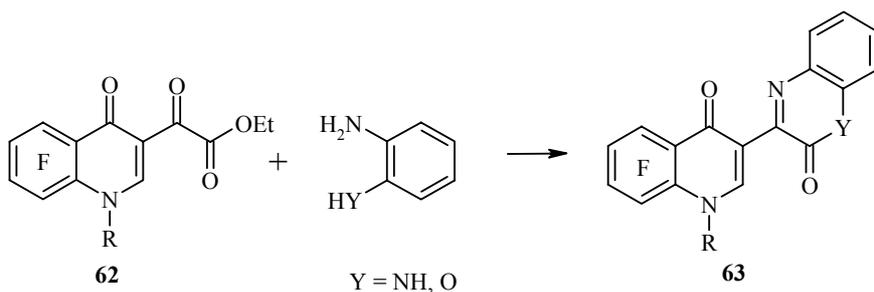


Авторы отмечают, что нитрование протекает гладко, если в бензольном кольце 4-хинолоновой системы есть дезактиваторы процессов электрофильного замещения – нитрогруппа или три атома фтора, что позволяет проводить нитрование более избирательно, в результате чего 3-нитропроизводные были выделены в качестве единственных продуктов реакции.

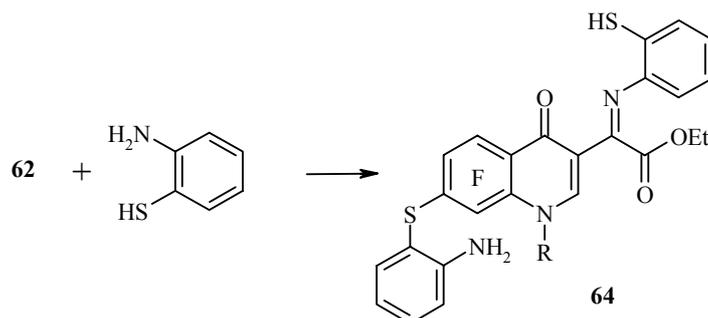
Взаимодействие 3-ароилзамещенных 4-хинолонов **4** с гидразином протекает с почти количественными выходами с образованием соответствующих гидразонов **59**, циклизация которых при нагревании приводит к смеси пиразолохинолинов **60** и **61** [85].



При взаимодействии 4-хинолонов **62** с ароматическими бинуклеофилами (*o*-фенилендиамин, *o*-аминофенол) образуются соответствующие хинолонилхиноксалоны и хинолонилбензоксазины **63** [86]. Реакцию проводят в спиртах (MeOH , BuOH) при соотношении реагентов 1:2.

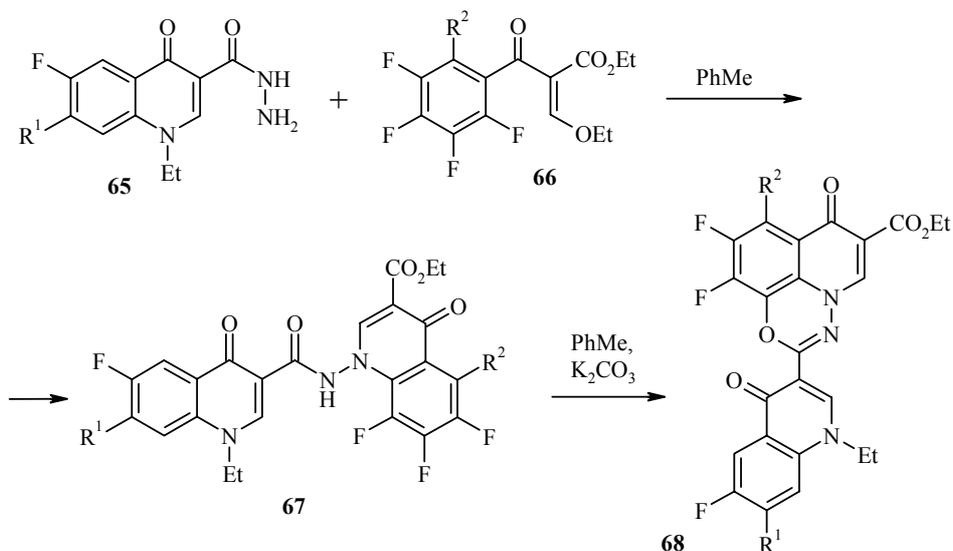


o-Аминотиофенол реагирует с соединением **62** несколько иначе: взаимодействует с карбонильной группой в этоксикарбонильном остатке и замещает атом фтора в положении 7 ароматического кольца. Нуклеофильное замещение во фторароматическом кольце обусловлено, как считают авторы, высокой нуклеофильностью атома серы аминотиофенола [86].

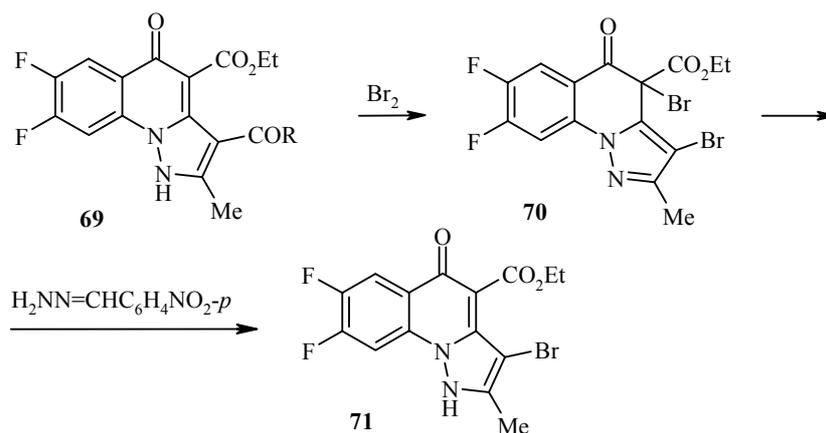


Попытки вовлечь хинолон **62** во взаимодействие с фенилгидразином в эфире не привели к успеху, а в спирте дали смесь неидентифицируемых продуктов [86].

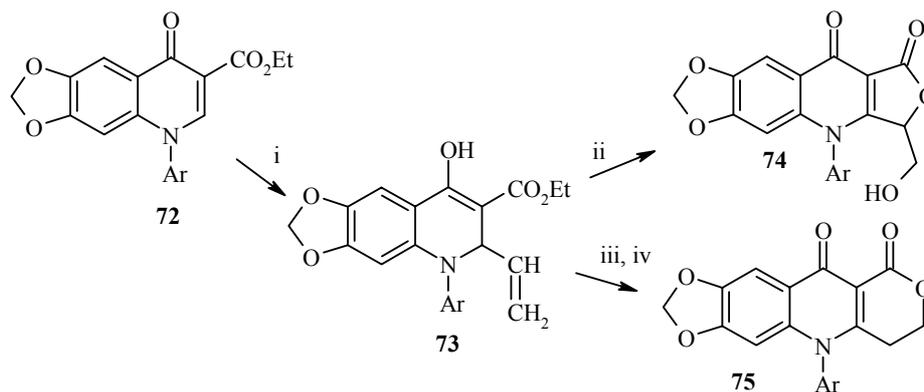
Получение фторхинолонов **67**, содержащих два хинолоновых фрагмента, нагреванием этиловых эфиров 2-(полифторбензоил)-3-этоксикариловых кислот **66** с гидразидами замещенных 4-оксохинолинкарбоксилатов **65** в толуоле протекает с хорошими выходами. Соединения **67** в толуоле в присутствии карбоната калия внутримолекулярно циклизуются с участием атома кислорода амидной группы, что приводит к образованию оксадиазинового цикла в трициклическом 4-хинолоне **68** [87].



При взаимодействии пиразолохинолона **69** с бромом было получено дибромпроизводное **70**, в котором один атом брома вступил в положение 4, а другой атом брома присоединился по атому С-3 пиразольного кольца. Данное дибромпроизводное может быть легко превращено в монобромпроизводное **71** при нагревании с гидразоном *n*-нитробензальдегида [88, 89].



Сложноэфирная группа в положении 3 при свободном положении 2 позволяет осуществлять достройку [b]аннелированных циклов. Лактон **74** может быть получен из хинолона **72** окислением промежуточного 2-винилпроизводного **73**, получаемого взаимодействием хинолона **72** и винилкупрата [56]. Лактон **75** получают бромированием 2-винилпроизводного **73** с последующим окислением и циклизацией [77].



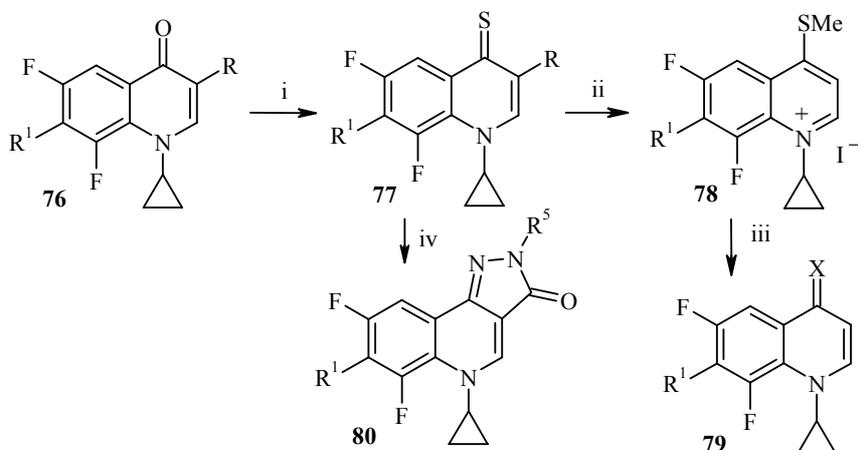
i – $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, CuI ; ii – KMnO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{Me}_2\text{CO}$; iii – TMSBr ; iv – Ag_2O , $\text{H}_2\text{O}/\text{Me}_2\text{CO}$

2.4. Модификация положения 4

Модификация положения 4 приводит к удалению карбонильной группы, т.е. продукты соответствующих реакций уже не содержат 4-хинолоновый фрагмент как таковой. Однако данные превращения включены в обзор, поскольку информация о реакционной способности карбонильной группы в положении 4 полезна при проведении модификаций по другим положениям. Кроме того, оптимизация структуры с точки зрения биологической активности часто предполагает введение биоизостерных заместителей, что вполне возможно не является исключением и для 4-хинолонов.

Хинолинтионы **77**, получаемые взаимодействием 4-хинолонов **76** с пентасульфидом фосфора в пиридине [41, 90] или с реактивом Лоуссона, могут быть преобразованы в гидразоны, имины, оксимы, тиооксимы **79**

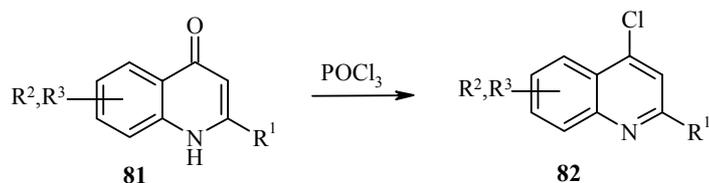
реакцией с гидразинами, аминами, гидроксиламином и его тиоаналогом, соответственно, или же зациклизованы в пиразолохинолоны **80** [81, 91].



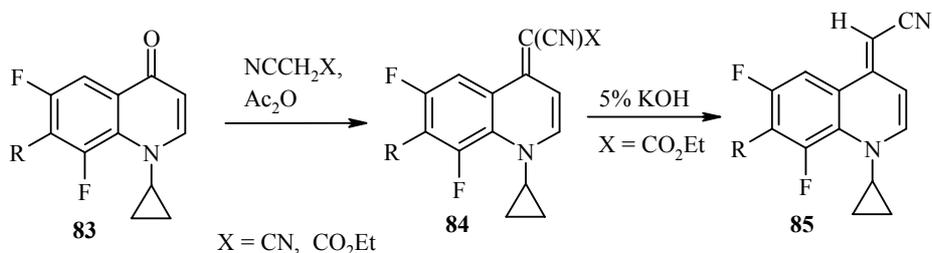
i – P_2S_5 , Py, или реактив Лоуссона; ii – $R = H, MeI, Tl\Phi$;
iii – $R^2R^3NNH_2$ или R^4NH_2 ; iv – $R = CO_2Et, R^5NHNH_2$

4-О-алкилирование или арилирование 4-хинолонов **81** [20, 32, 46] может быть проведено с использованием алкил(арил)галогенидов в ДМФА в присутствии гидроксида натрия. Исключением из этого ряда является иодистый метил, который метилирует исключительно атом азота [32]. При использовании борфторида триэтилоксиция $Et_3O^+BF_4^-$ алкилирование протекает исключительно по положению 4 хинолонового кольца [92]. Введение групп $MeSO_2$ и $n-MeC_6H_4SO_2$ проводят метилсульфонилхлоридом и n -толуолсульфонилхлоридом в пиридине [32].

Хлорирование 4-хинолонов **81** проводят с помощью хлороксида фосфора, что приводит к образованию 4-хлорхинолинов **82** [46, 47].

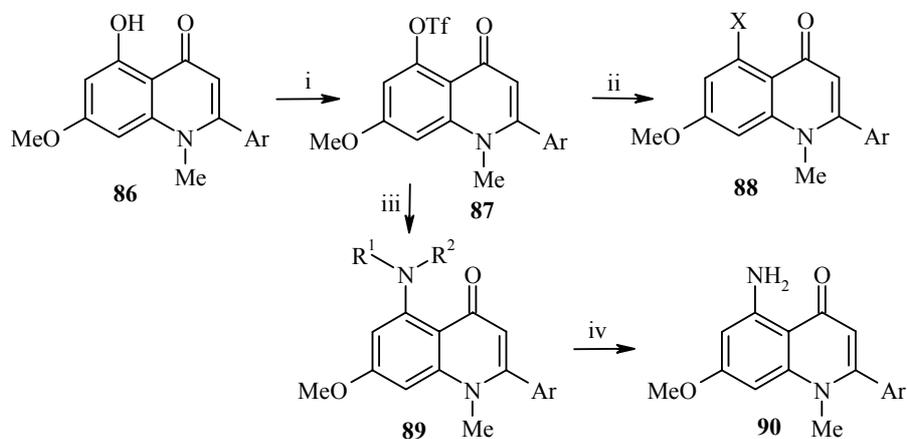


Взаимодействием хинолонов **83** с малонитрилом или этилцианоацетатом в уксусном ангидриде получают производные **84**, которые могут быть использованы для дальнейших модификаций [81].



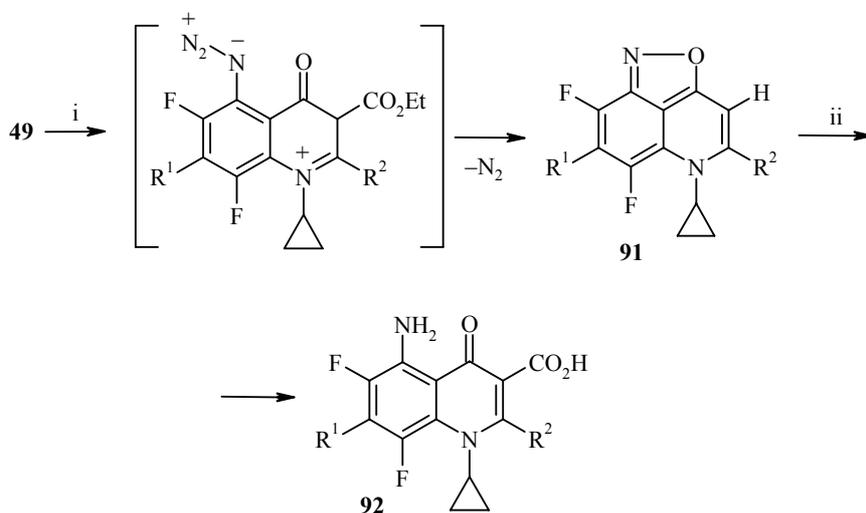
2.5 Модификация положения 5

В работе [31] авторы описывают получение 5-винил-, -арил-, -гетарилпро-
изводных **88**, с использованием реакции кросс-сочетания Стилле и Сузуки,
а также 5-аминопроизводных **89** и **90** с помощью ароматического нуклео-
фильного замещения трифторметилсульфогруппы на остаток амина.



i – Tf₂O, CH₂Cl₂, Py; ii – XSnBu₃, LiCl, Pd(PPh₃)₄, ДМФА или XB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄,
NaHCO₃, X = Vin, Ph, C₄H₃O, C₄H₃S; iii – NHR¹R², 1,4-диоксан, 100–120 °С;
iv – CF₃CO₂H, NR¹R² = NHCH₂C₆H₄OMe

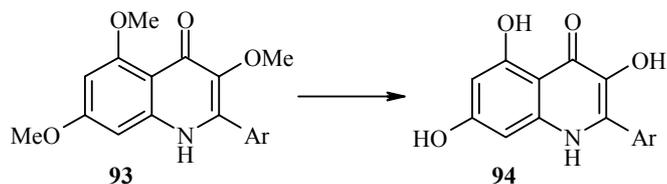
В работе [62] аминогруппу в положение 5 4-хинолона **49** вводят через
синтез промежуточного изоксазольного производного **91**.



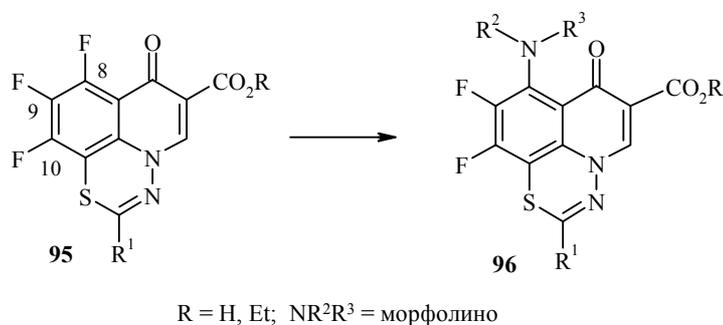
i – NaN₃, ДМФА; ii – 1) H₂, Pd, ДМФА, 2) 1н. NaOH, 3) 1н. HCl

Дезалкилирование 5-метоксигруппы соединения **93** может быть прове-

дено нагреванием в присутствии бромоводородной кислоты, гидрохлорида пиридина [18, 31], гидроксида калия [32].

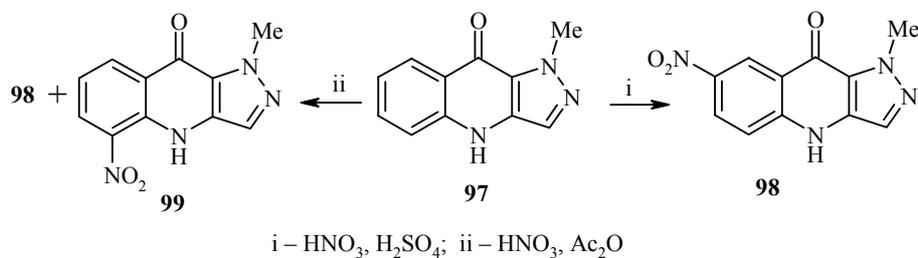


При нагревании трициклических трифторзамещенных 4-хинолонов **95** в кипящем пиридине или ацетонитриле в присутствии каталитических количеств диазабисциклоундец-7-ена с морфолином происходит замещение атома фтора в положении 8 с образованием соединения **96**. Увеличение продолжительности реакции и избыток морфолина приводят к дизамещенному производному по положениям 8 и 10 [93].



2.6. Модификация положения 6

При нитровании пиазолохинолинона **97** число, место и порядок вступления нитрогрупп зависят от природы нитрующего агента, условий реакции и имеющихся в молекуле заместителей [94]. Так, при действии на соединение **97** эквимолярного количества азотной кислоты в серной кислоте при $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ с выходом 87% образуется 1-метил-7-нитро-4Н-пиазоло[4,3-*b*]хинолин-9-он (**98**), не содержащий других изомеров. При нитровании соединения **97** азотной кислотой в уксусном ангидриде наряду с нитропиазолохинолиноном **98** образуется изомерный 1-метил-5-нитро-4Н-пиазоло[4,3-*b*]хинолин-9-он (**99**) в соотношении 2:1.

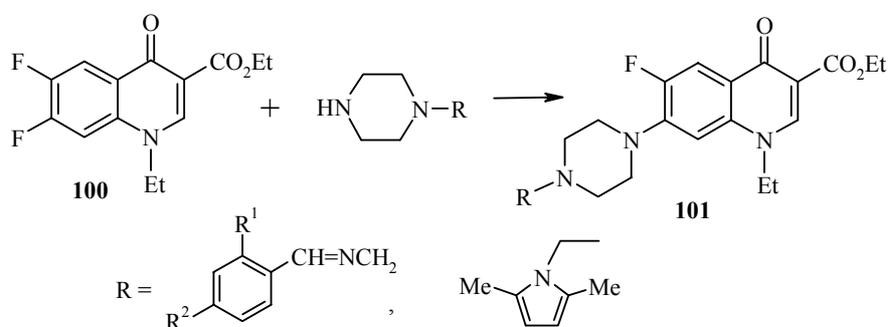


2.7. Модификация положения 7

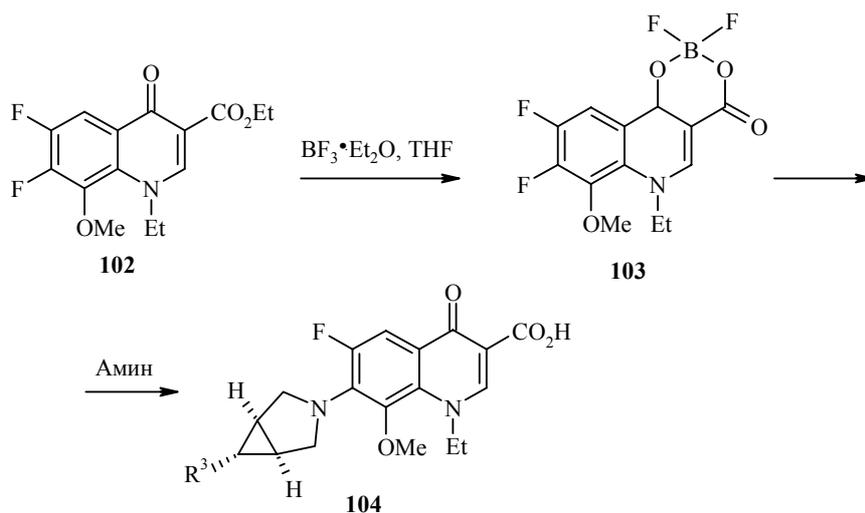
Большинство работ посвящено модификации именно положения 7, поскольку природа заместителя в этом положении отвечает за многие аспекты, определяющие антибактериальную активность 4-хинолонов *in vitro* и *in vivo* [14]. Модификации можно разделить на три группы: а) введение азотсодержащего гетероцикла или другого заместителя за счет образования связи С–N; б) модификации имеющегося в положении 7 азотсодержащего заместителя; в) введение заместителя с образованием связи С–С.

2.7.1. Введение заместителя в положение 7 с образованием связи С–N путем замещения атома галогена

Атом фтора в положении 7 6,7-дифторзамещенных 4-хинолонов **100** легко может быть селективно замещен на остаток пиперазина [95, 96], причем атом фтора в положении 6 при этом не затрагивается.

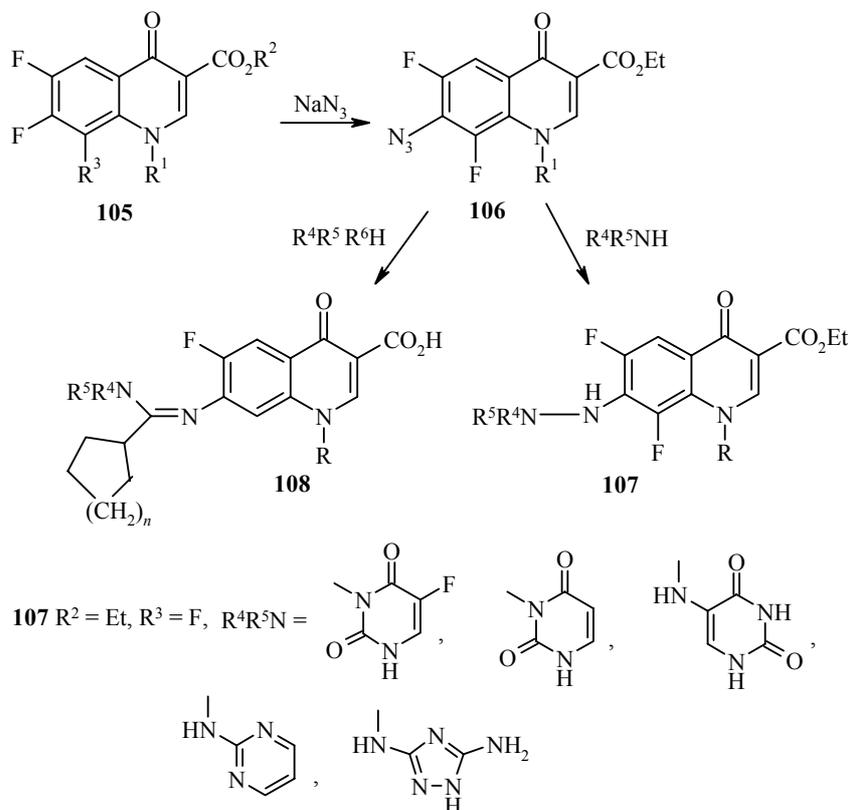


Известно [55, 97] введение бициклического гетероцикла в положение 7 4-оксохинолонкарбоксилата **102** путем нуклеофильного замещения атома фтора с промежуточным образованием бордифторидного комплекса **103**.



Если амин нельзя ввести непосредственно во взаимодействие с 7-фтор-

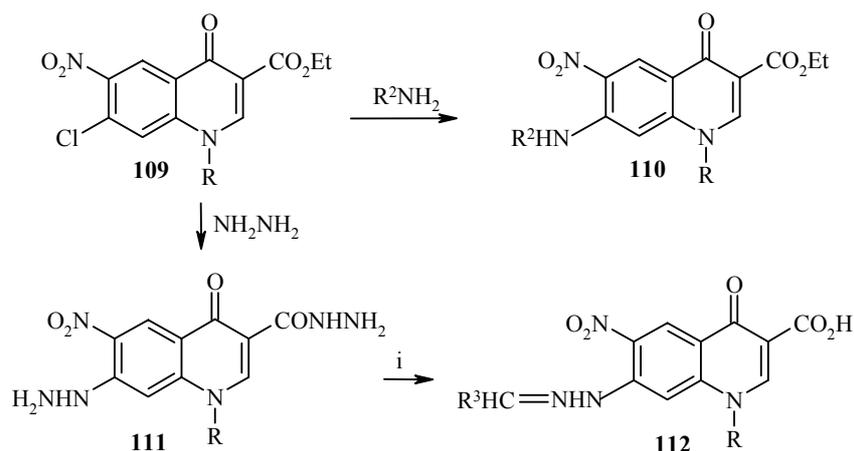
замещенным 4-хиолоном, например, из-за низкой нуклеофильности, может быть применен подход [98, 99], основанный на синтезе азида **106** и его дальнейшей реакции с гетероциклическими аминами.



108 $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4\text{R}^5\text{N} =$ морфолино, 4-метилпиперазино, пиперидино, $n = 1, 2$

В случае 5,6,7-трифторзамещенных 4-хиолонов при нагревании с гетероциклическими аминами (пирролидином, 4-метилпиперазином, 4-этоксикарбонилпиперазином) происходит дизаменение по положениям 5 и 7. (Пример с морфолином описан ранее, соединение **96** [93].)

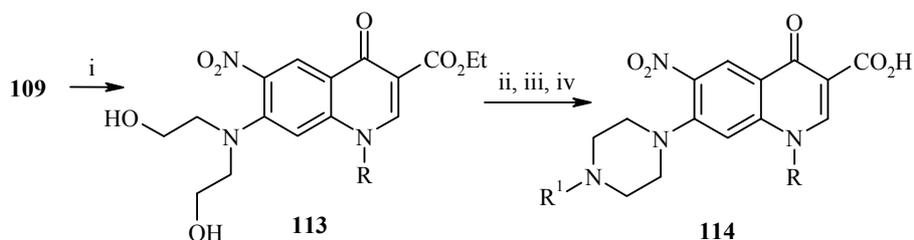
При наличии активирующей нитрогруппы в положении 6 атом хлора в 6-нитро-7-хлор-4-хиолонах **109** может быть замещен на амино-, гидразино-, арил(гетарил)оксигруппы при взаимодействии с аммиаком, этаноламином, гидразингидратом [57, 65]. Причем аммиак и этаноламин реагируют только по положению 7, а гидразингидрат – по положению 7 и по сложноэфирной группе, образуя гидразид **111**, гидразиногруппа которого вступает в реакцию с альдегидами с образованием соединений **112** [57].



i: 1) H₂O/H⁺, 2) R³CHO, R³ = *p*-ClC₆H₄, *p*-FC₆H₄, 5-O₂NC₄H₂O

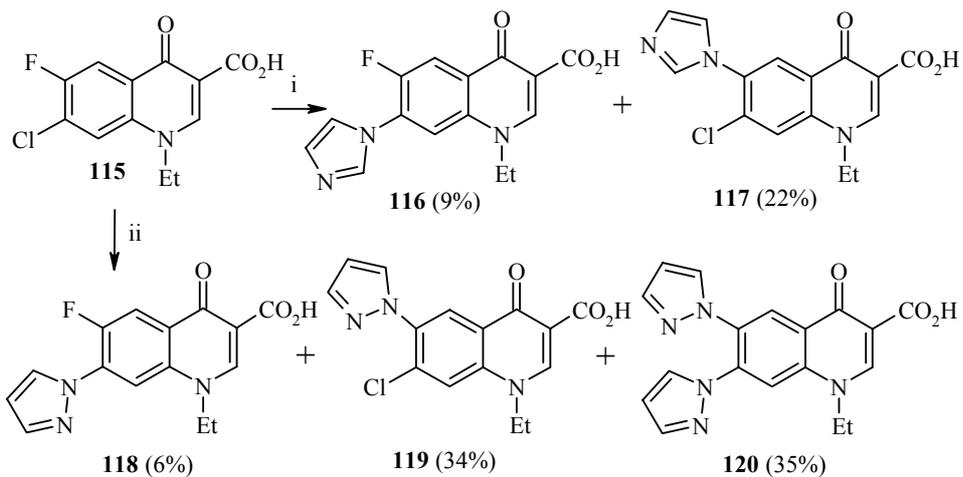
Реакцию нуклеофильного замещения атома хлора проводят в инертных апротонных растворителях, таких как ДМФА, ДМСО, N-метилпирролидон-2, сульфолан, ацетонитрил. Иногда используют водно-пиридиновый раствор. Выделяющийся хлороводород связывают поташом или избытком амина [57, 65].

В работе [100] авторы предлагают альтернативный путь синтеза 7-пиперазинилзамещенных 4-хинолонов **114**. При взаимодействии хинолона **109** с диэтаноломином с хорошим выходом получают 7-[бис(2-гидроксиэтил)амино]замещенные 4-хинолоны **113**, которые при последовательной обработке хлористым тионилем, конц. HCl, первичными аминами превращаются в 7-(4-алкил-1-пиперазинил)хинолонкарбоновые кислоты **114**.



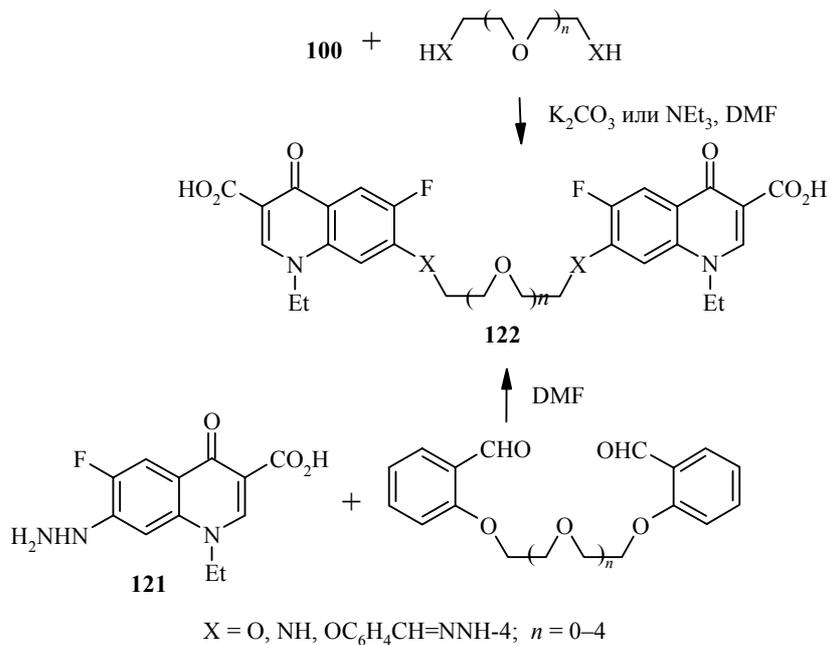
i – NH(CH₂CH₂OH)₂; ii – SOCl₂, iii – H₂O, H⁺, iv – R¹NH₂

Реакции 4-оксо-6-фтор-7-хлор-1-этил-1,4-дигидро-3-хинолинкарбоновой кислоты (**115**) с имидазолом и пиразолом не селективны. При нагревании 4-хинолона **115** в ДМФА при 150 °С с имидазолом образуется смесь региоизомерных соединений **116** и **117** в соотношении 1:2.4, а в реакции с пиразолом, наряду с процессами монозамещения, наблюдается дизамещение обоих атомов галогена, приводящее к 6,7-дипиразолил-4-хинолону **120** [2].



i – 1H-имидазол; ii – 1H-пиразол

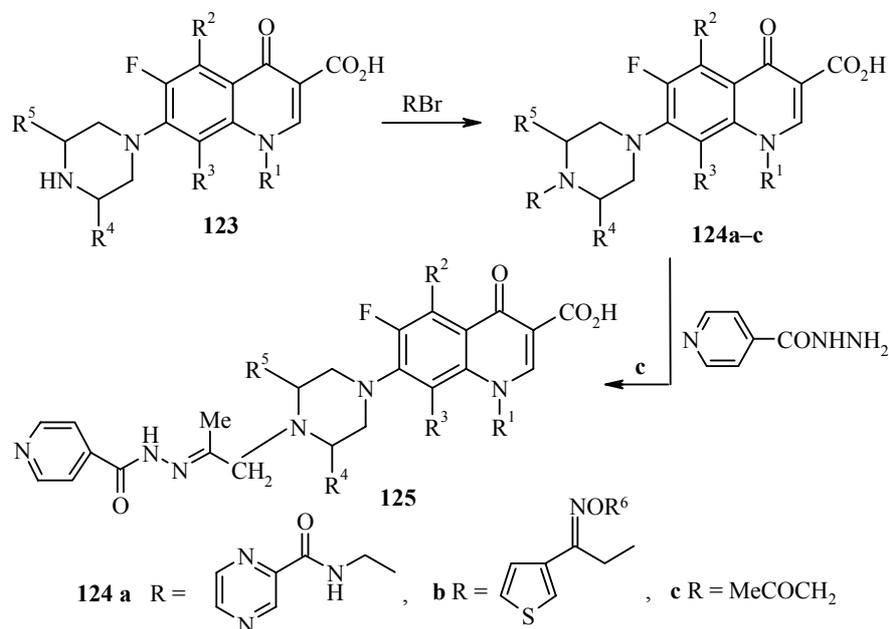
В работе [101] авторы "сшивают" две молекулы 4-хинолона с помощью подандов с образованием соединений **122**.



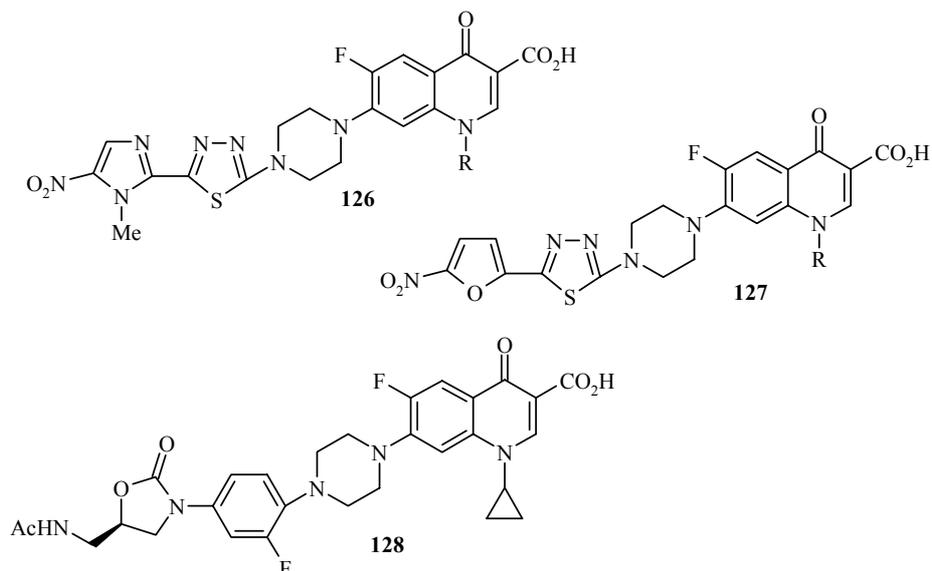
2.7.2. Модификации имеющегося в положении 7 азотсодержащего заместителя

В основном работы, относящиеся к данному разделу, посвящены синтезу производных, содержащих в положении 7 различным образом замещенный пиперазиновый цикл. Нужный заместитель вводят в пиперази-

новый остаток обработкой 4-хинолонов **123** соответствующим бромпроизводным в присутствии основания, что приводит к производным **124a–c** [36, 102, 73]. 4-Хинолон **124c** далее взаимодействует с гидразидом изоникотиновой кислоты с образованием соединения **125** [36].

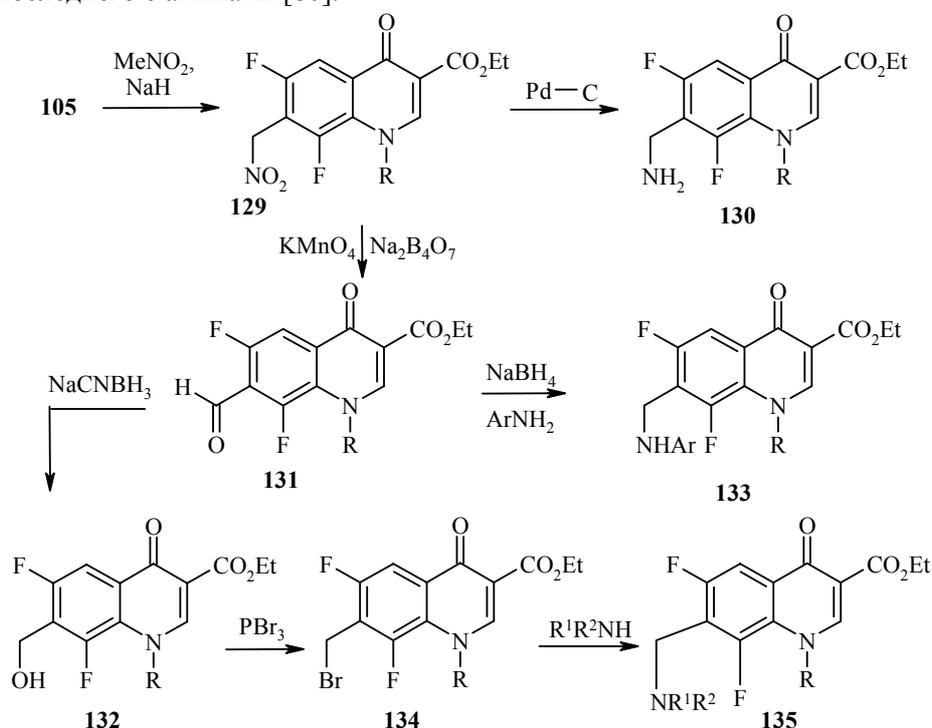


Аналогично получают производные 4-хинолонов, содержащие структурные элементы применяющихся в медицине препаратов, например метронидазола **126** [103, 104], нитрофурантоина **127** [105], линезолида **128** [106, 107].



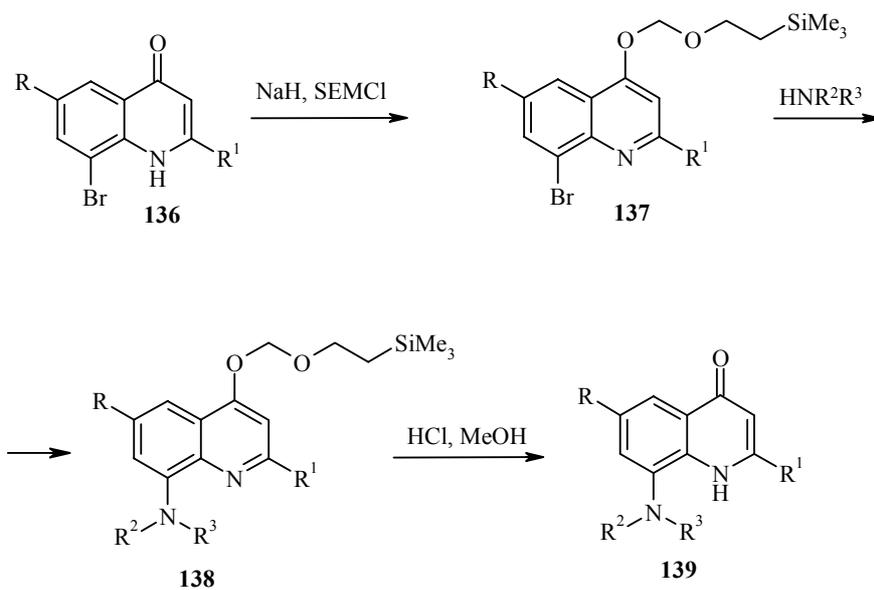
2.7.3. Введение заместителя в положение 7 с образованием связи С–С

Разнообразные заместители могут быть введены в положение 7 4-хинолонов **105** через начальную стадию образования 7-нитрометильного производного **129**, каталитическое восстановление которого приводит к 7-аминометильному производному **130**. Окисление соединения **129** водным раствором перманганата калия дает формильное производное **131**, которое было использовано для синтеза ряда замещенных 7-аминометильных производных. Соединения **133** получены его восстановительным аминированием. Аналогичные производные **135** синтезируют в результате последовательности реакций: восстановления до гидроксиметильного производного **132**, замещения первичной спиртовой группы на бром при действии бромид фосфора(III) с образованием соединения **134** и реакции последнего с аминами [80].

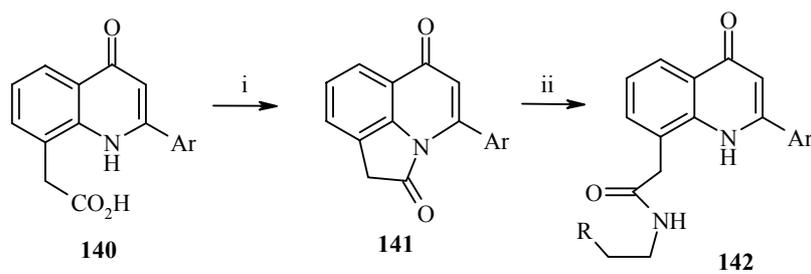


2.8. Модификация положения 8

Введение азотсодержащего гетероцикла в положение 8 4-хинолонов **136** протекает через стадию защиты 4-оксогруппы, для чего используют 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (SEMCl). Полученное производное **137** вводят во взаимодействие с необходимым амином (морфолин, замещенный пирролидин и т. п.) в присутствии трис(дибензиденацетон)-дипалладия, $\pm 2,2$ -бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина и карбоната цезия или фторида калия. Защиту удаляют обработкой соединения **138** соляной кислотой [49].



4-Хинолон **140** подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием соединения **141** в дихлорметане в присутствии гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида и 4-диметиламинопиридина. При взаимодействии соединения **141** с N,N-диметил- или N,N-диэтилэтилендиамином или бензиловым эфиром β -аланина образуются хинолоны **142** [33].



i – EDCI (гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида), DMAP (4-диметиламинопиридин), CH_2Cl_2 ; ii – амин, MePh; **142** R = NMe₂, NEt₂, CO₂Bn

3. Биологическая активность 4-хинолонов

Антибактериальные свойства 4-хинолонов известны с 1963 г. [5, 6, 14], если точкой отсчета считать внедрение в медицинскую практику первого представителя этого ряда – налидиксовой кислоты. К настоящему времени говорят уже о четвертом поколении 4-хинолонов [11], и эта группа насчитывает до 30 представителей, из них 15 применяются в клинической практике различных стран [9]. В России разрешены к применению 10 из них: пefлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, цiproфлоксацин, гpeпaфлoксацин, мoксифлoксацин, лoмeфлoксацин, cпapфлoксацин, энoксацин [108].

Заявленный компанией Pfizer в 1978 г. препарат розоксацин был первым представителем 7-(4-пиридинил)-4-хинолонов, для которых было найдено, что они взаимодействуют с топоизомеразой II млекопитающих [5, 6, 62]. Таким образом, было положено начало работ по изучению антинеопластического действия 4-хинолонов.

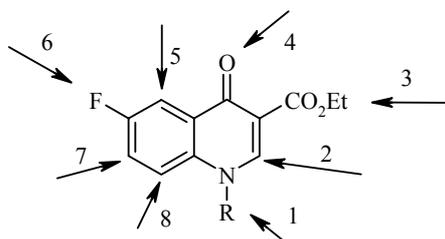
В некоторых случаях 4-хинолоны не являются цитотоксичными, но проявляют значительную противоопухолевую активность [33].

Кроме того, все эти годы велись активные работы по изучению других видов биологической активности 4-хинолонов. В ряде работ отмечается следующая активность: противовирусная в отношении вирусов гепатита В, С, ВИЧ [3, 4, 24] и вирусов герпеса [3, 37], антиаллергическая [3], антималярийная [68, 109], противотуберкулезная [36, 39, 110], иммуномодулирующая [38], противогипоксическая [25], антидиабетическая [46]. 4-Хинолоны обладают антитромбоцитарным [111] и положительным кардиотоническим действием [24]. Противогрибковый эффект флуконазола усиливается в комбинации с 4-хинолонами [112]. Спарфлоксацин в сочетании с ультразвуковой терапией может применяться при лечении рака [113]. Некоторые хинолоны (например энoксацин) являются фотосенсибилизаторами при радиотерапии [114]. Есть данные, что 4-хинолоны служат антагонистами рецептора 5HT_{1B}, который является мишенью при лечении депрессии и других психиатрических расстройств [49], и каннабиноидных CB₂ рецепторов, активно изучаемых в последние годы [41, 42]. 4-Хинолоны ингибируют протеинкиназу СК2, участвующую в развитии некоторых видов рака, вирусных инфекций, воспалительных процессов [38], и фарнезилтрансферазу, принимающую участие в контроле деления клеток [115].

4. Соотношение "структура–активность" 4-хинолонов на примере антибактериальной и противоопухолевой активности

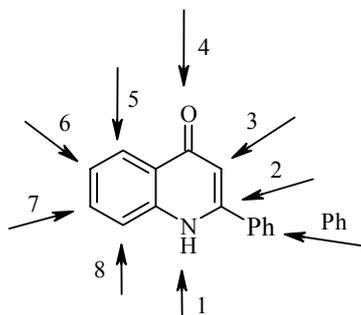
С начала 90-х гг. выводы о зависимости антибактериальной активности от природы заместителей остаются достаточно постоянными [13]. Вместе с тем накопление фактического материала не может не приводить к пересмотру существующих данных (схема 1).

Соотношение "структура---антибактериальная активность"
эфиров 6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоновых кислот



1. Замена атома N на атом O или C дезактивирует молекулу [4]. Оптимальной является этильная группа при атоме N, а также ее биоизостеры, циклопропильная [64, 102–104, 110, 116], *трет*-бутильная [64], метиламино-, 2,(4)-(дифторфенильный, *n*-оксифенильный [3], фторциклопропильный [97, 13], 2,4-дифтор-5-аминофенильный, 5-фтор-2-пиридинильный, 2-амино-3,5-дифтор-2-пиридинильный [13], пиперидинильный, пиперазинильный [110], 2-фтор-4-аминофенильный [73] заместители. Неблагоприятно введение фенильного, *n*-нитрофенильного [73], бензильного [13], морфолинильного заместителя [110].
2. Неблагоприятно присутствие в положении 2 групп Me, SMe, атома F [3]. Благоприятно [*a*]тиазолидино-, тиазетоаннелирование [3, 13].
3. Замена группы CO₂Et на H, RCO, NN(R)C(S)NR, CO₂Me приводит к снижению/потере активности. Этерификация производными цефалоспоринона, пенициллина приводит к активным соединениям "двойного действия". Хорошую активность проявляют нитроацетильное производное [13], соли аргинина [82]. Благоприятно [*b*]оксоизотиазоло-, пиридо-, пиримидо-, пиразиноаннелирование [3].
4. Удаление или замена группы C=O приводит к инактивации. Группы SO и SO₂ не являются биоизостерами C=O в хинолонах [3].
5. Введение Hal, OH, OMe, SH, SMe, CHO, CH₂O [3], Et, NHMe, NMe₂, NHAc [13], NH₂, Me [3, 13] в положение 5 не приводит к повышению активности. По данным работы [97], введение группы NH₂ повышает активность.
6. Благоприятно введение Hal [13], NO₂ [64], NH₂ [60] в положение 6. По повышению активности заместители можно расположить в следующий ряд: F>H>NH₂>Me>Br [13]. Неблагоприятно введение OCHF₂, пирролидинила-1, 4-метилпиперазина-1, пиперазина-1, морфолина-1 [3], NH₂ [13, 64].
7. Соединения, содержащие заместители H, OH, OEt, CO₂H, Me, Cl, NH₂, NHR, NHNH₂, SCH₂CH₂NH₂ в положении 7, обладают слабой активностью или неактивны. Благоприятно введение 4,5,6-членных азотсодержащих гетероциклов: пиперазина [3], бициклов [13, 97], пирролидинила, пиперидинила [55, 60, 112], пиперазина [60]. Они, в свою очередь, могут содержать различные объемные заместители (2-(фуран-2-ил)- и 2-(тиофен-3-ил)-2-оксоэтил, оксииминоэтил [102, 116], 1,3,4-тиадиазол-2-ил [103–105]). Соединения с циклопропильным, 1-аминоциклопропильным, винильным, аминотетильным [80], аmino-*трет*-бутильным [64] заместителями проявляют отличную активность [13]. Благоприятно 1,2,3-триазоло[4,5-*h*]аннелирование [39].
8. Благоприятны введение групп Me, Cl, F [73], CH=CH₂ в положение 8, оксазино[*i*]аннелирование [3, 14], OMe [55, 60], H [64]. Неблагоприятны присутствие групп NO₂, NH₂, SMe, F₃, бензоксазино-, бензотиазино[*i*]аннелирование [3], наличие групп OH, OEt, OCH₂F, OCF₃ [13].

Соотношение "структура–противоопухолевая активность" 2-фенил-4-хинолонов



1. Замена атома N на атом S приводит к инактивации молекулы [62]. Необходимо наличие незамещенного атома N [19, 20, 32, 52]. Благоприятно наличие при атоме N циклопропильного, 2-тиазолильного заместителя [6], CH_2CF_3 , $(\text{CH}_2)_2\text{F}$, NHMe [13], $(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$ [119]. Неблагоприятно наличие *n*-фторфенила, *t*-Bu, Et, FC_2H_4 [62, 117, 120].

2. Допустимо гетероароматическое замещение положения 2 [6, 83]. Введение CH_2 -2-имидазоила благоприятнее, чем Bn. Пиридинильные и пирролидинильные аналоги менее активны, чем Bn [83]. [*b*]Аннелированные аналоги неактивны [22]. Расстояние между двумя ароматическими частями является критичным. Оптимальной является группа CH_2 [6].

Положение 3 фенильного заместителя наиболее значимо. Предпочтителен следующий порядок заместителей $\text{H} = \text{F} > \text{N} > \text{Cl} = \text{OMe}$ [19]. По данным [21], в этом положении могут быть как электрооакцепторные (Hal), так и электронодонорные заместители (NH_2 , NHMe , OH, OCF_3 , OEt, OBn) без существенного влияния на активность.

Положение 4 фенильного заместителя не значимо [19]. По другим данным заместители по благоприятности располагаются в ряд: $\text{CO}_2\text{H} = \text{OH} > n\text{-Bu} > \text{NH}_2 = \text{Me} = \text{CO}_2\text{Et} > t\text{-Bu}$ [18]. Данное положение должно быть свободно [22].

Несмотря на то, что 3-фторпроизводные обладают хорошей активностью, 3,5-дифторпроизводные неактивны [19].

3. Благоприятно введение Bn в положение 3. Активность чувствительна к расстоянию между фенильным кольцом и хинолоновым фрагментом. Так, Bn лучше Ph или CH_2Bn . Введение $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ или CH_2 -1-нафтила неблагоприятно [82]. Незамещенное положение благоприятнее, чем замещенное на OH, Et [18], COOH [62, 81]. Основными требованиями в работе [6] считают компланарность заместителя и хинолонового кольца. Благоприятно изотиазоло[*b*]аннелирование [6]. Группа CO_2H лучше группы CO_2Et [12].

4. Замена карбонильного атома O на атом S [20, 81] или алкилирование кислорода (Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, $\text{C}_2\text{H}_4\text{NMe}_2$, Bn [20, 32] приводит к потере активности. Замена атома O на гидразонную, иминную, тиоксимную группу повышает активность в 10 раз [81]. Пиразоло[*c*]аннелирование способствует повышению активности [91].

5. Благоприятно наличие групп OH, F, NH₂, H в положении 5 [18, 19, 52, 62]. Неблагоприятно – групп SPh, OAlk, CO₂H [15, 21, 45]. Заместитель не оказывает влияния [47].

6. В положении 6 благоприятны группы с неподеленными электронными парами OMe, OCH₂O, NRR¹, Cl, F, [22, 32, 118], гетероциклические кольца, группы NMe₂, AcNH [21] или H [52]. Неблагоприятны группы NH₂, OMe [19, 21], OH, CO₂H [32, 53].

7. Благоприятно введение 2,(6)-(ди)метил- или незамещенного 4-пиридинила, 4-гидроксифенила [5, 62], пирролидинила, аминоказобициклов [6], H [52] в положение 7. Неблагоприятно введение 3-пиридинила, 2,6-диметилпиперидинила, метилпиперазинила, аминокпирролидинила [62]. По одним данным, благоприятно наличие OMe, OH, F [19, 32]. По данным [18], группы OH, OMe не благоприятны. Карбоксильное производное не активно [53].

8. Благоприятно введение атома F [6] и других галогенов в положение 8 [32, 117, 120]. Введение групп OH, OMe – неблагоприятно [32]. В работе [52], наоборот, OMe – благоприятно, Me, H, Cl – неблагоприятно.

Влияние заместителей в некоторых положениях является однозначным (3, 4), а в некоторых положениях, например 6, зависит от заместителя в положении 8. Так, невыгодный заместитель в положении 6 будет выигрышным при "правильных" заместителях в положении 1, 3, 8 [5]. В 1997 г. на 37 Международной научной конференции по антимикробным препаратам и химиотерапии Хайаши с сотрудниками убедительно доказали, что наличие атома фтора в положении 6 4-хинолона не является обязательным [14], хотя на протяжении почти 20 лет это было принято за аксиому.

Данные по противоопухолевой активности 4-хинолонов достаточно разрозненны и часто имеют противоречивый характер (см. схему 2), что свидетельствует, во-первых, о не до конца изученной связи структура–активность, во-вторых, о том, что при изучении противоопухолевой активности рассматривают результаты, полученные при изучении активности с применением различных методик тестирования, что затрудняет обобщение данных. Кроме того, по-видимому, одно какое-либо положение в молекуле не является ключевым, более вероятно, что за активность отвечает комбинация различных заместителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Г. Глушков, И. Б. Левшин, Н.Б. Марченко, Е. Н. Падейская, *Хим.-фарм. журн.*, **18**, 1048 (1984).
2. Г. А. Мокрушина, С. Г. Алексеев, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *ЖВХО*, **36**, 447 (1991).
3. Г. А. Мокрушина, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 9, 5 (1995).
4. Г. А. Мокрушина, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин, *ЖОрХ*, **35**, 1447 (1999).
5. V. E. Anderson, N. Osheroff, *Cur. Pharm. Des.*, **7**, 339 (2001).

6. C. Sissi, M. Palumbo, *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents*, **3**, 439 (2003).
7. Н. И. Фадеева, М. В. Шульгина, Р. Г. Глушков, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 5, 4 (1993).
8. С. Д. Митрохин, *Антибиотики и химиотерапия*, **48**, № 11, 23 (2003).
9. Е. Н. Падейская, *Антибиотики и химиотерапия*, **48**, № 9, 28 (2003).
10. А. М. Егоров, А. В. Никитин, *Антибиотики и химиотерапия*, **48**, № 1, 41 (2003).
11. С. В. Сидоренко, *Антибиотики и химиотерапия*, **51**, № 1, 28 (2006).
12. Е. Н. Падейская, *Антибиотики и химиотерапия*, **51**, № 3–4, 53 (2006).
13. *Quinolone Antimicrobial Agents*, D. C. Hooper, E. Rubinstein (Eds.), ASM Press, Washington, 2003.
14. Q. Li, L. A. Mitscher, L. L. Shen, *Inc. Med. Res. Rev.*, **20**, 231 (2000).
15. J. Tois, M. Vahermo, A. Koskinen, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 735 (2005).
16. C. Mitsos, A. Zografos, O. Igglessi-Markopoulou, *Chem. Pharm. Bull*, **48**, 211 (2000).
17. C. Beney, M. Hadjeri, A.-M. Mariotte, A. Boumendjel, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7037 (2000).
18. Z. Sui, V. N. Nguyen, J. Altom, J. Fernandez, J. J. Hilliard, J. I. Bernstein, J. F. Barret, K. A. Ohemeng, *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 381 (1999).
19. M. Hadjeri, E.-L. Peiller, C. Beney, N. Deka, M. A. Lawson, C. Dumontet, A. Boumendjel, *J. Med. Chem.*, **47**, 4964 (2004).
20. Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, T. Hackl, E. Hamel, A. Mauger, J.-H. Wu, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.*, **44**, 3932 (2001).
21. L. Li, H.-K. Wang, S.-C. Kuo, T.-S. Wu, A. Mauger, C. M. Lin, E. Hamel, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.*, **37**, 3400 (1994).
22. L. Li, H.-K. Wang, S.-C. Kuo, T.-S. Wu, D. Lednicer, C. M. Lin, E. Hamel, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.*, **37**, 1126 (1994).
23. M. J. Mphahlele, A. M. El-Nahas, *J. Mol. Struct.*, **688**, 129 (2004).
24. C. P. Jones, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **72**, 7968 (2007).
25. Е. В. Болтухина, Ф. И. Зубков, А. В. Варламов, *ХГС*, 1123 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 971 (2006)].
26. E. Stern, R. Millet, P. Depreux, J.-P. Henichart, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 9257 (2004).
27. М. М. Маслова, Н. Б. Марченко, В. И. Польшаков, Р. Г. Глушков, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 2, 57 (1993).
28. F.-T. Luo, V. K. Ravi, C. Xue, *Tetrahedron*, **62**, 9365 (2006).
29. P. Wuts, T. Greene, *Green's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey, 2007.
30. M.-X. Wang, Y. Liu, Z.-T. Huang, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2553 (2001).
31. C. Pain, S. Celanire, G. Guillaumet, B. Joseph, *Tetrahedron*, **59**, 9627 (2003).
32. S.-C. Kuo, H.-Z. Lee, J.-P. Juang, Y.-T. Lin, T.-S. Wu, J.-J. Chang, D. Lednicer, K. D. Paull, C. M. Lin, E. Hamel, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.*, **36**, 1146 (1993).
33. S. Nakamura, M. Kozuka, K. F. Bastow, H. Tokuda, H. Nishino, M. Suzuki, J. Tatsuzaki, S. L. M. Natschke, S.-C. Kuo, K.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 4396 (2005).
34. Р. Г. Глушков, Т. И. Возякова, Е. В. Адамская, Т. А. Гуськова, Т. В. Пушкина, Т. П. Радкевич, Н. П. Соловьева, *Хим.-фарм. журн.*, **32**, № 1, 10 (1998).
35. S. K. Srivastava, W. Naq, P. K. Murthy, P. M. S. Chauhan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 1885 (1999).
36. A. V. Shindikar, C. L. Viswanathan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 1803 (2005).
37. R. L. Dorow, P. M. Herrinton, R. A. Hohler, M. T. Maloney, M. A. Mauragis, W. E. McGhee, J. A. Moeslein, J. W. Strohbach, M. F. Veley, *Org. Process Res. Dev.*, **10**, 493 (2006).
38. А. Г. Golub, О. Ya. Yakovenko, V. G. Bdzhola, V. M. Sapelkin, P. Zien,

- S. M. Yarmoluk, *J. Med. Chem.*, **49**, 6443 (2006).
39. A. Carta, M. Palomba, G. Paglietti, P. Molicotti, B. Paglietti, S. Cannas, S. Zanetti, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 4791 (2007).
 40. D. Zewge, C. Chen, C. Deer, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *J. Org. Chem.*, **72**, 4276 (2007).
 41. E. Stern, G. G. Muccioli, B. Bosier, L. Hamtiaux, R. Millet, J. H. Poupaert, J.-P. Henichart, P. Depreux, J.-F. Goossens, D. M. Lambert, *J. Med. Chem.*, **50**, 5471 (2007).
 42. E. Stern, G. G. Muccioli, R. Millet, J.-F. Goossens, A. Farce, P. Chavatte, J. H. Poupaert, D. M. Lambert, P. Depreux, J.-P. Henichart, *J. Med. Chem.*, **49**, 70 (2006).
 43. Y.-Y. Lai, L.-J. Huang, K.-H. Lee, Z. Xiao, K. F. Bastow, T. Yamori, S.-C. Kuo, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 265 (2005).
 44. С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, М. А. Юровская, *Вестн. МГУ, сер. 2. Химия*, **45**, 12 (2004).
 45. V. Kuznetsov, S. Gorohovsky, A. Levy, S. Meir, V. Shkoulev, N. Menashe, M. Greenwald, A. Aizikovich, D. Ofer, G. Byk, G. Gellerman, *Molecular Diversity*, **8**, 437 (2004).
 46. D. Edmont, R. Rocher, C. Plisson, J. Chenault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1831 (2000).
 47. Y.-L. Zhao, Y.-L. Chen, F.-S. Chang, C.-C. Tzeng, *Eur. J. Med. Chem.*, **40**, 792 (2005).
 48. Р. Г. Глушков, Е. В. Адамская, А. Ф. Олейник, В. А. Силян, Е. Н. Падейская, Н. П. Соловьева, *Хим.-фарм. журн.*, **20**, 313 (1986).
 49. C. L. Horchler, J. P. McCauley, Jr., J. E. Hall, D. H. Snyder, W. C. Moore, T. J. Hudzik, M. J. Chapdelaine, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 939 (2007).
 50. G. Kollenz, *Sci. Synth.*, **23**, 368 (2006).
 51. А. А. Ботева, О. П. Красных, М. В. Томилов, М. И. Вахрин, Е. Б. Бабушкина, Т. Ф. Одегова, *Баик. хим. журн.*, **14**, № 3, 32 (2007).
 52. M. W. Chun, K. K. Olmstead, Y. S. Choi, C. O. Lee, C.-K. Lee, J. H. Kim, J. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 789 (1997).
 53. Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, K. F. Bastow, Y. Nakanishi, P. Nampoothiri, E. Hamel, A. Brossi, K.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 2891 (2003).
 54. W. A. Denny, G. J. Atwell, P. B. Roberts, R. F. Anderson, M. Boyd, C. J. L. Lock, W. R. Wilson, *J. Med. Chem.*, **35**, 4832 (1992).
 55. G. Anquetin, M. Rouquayrol, N. Mahmoudi, M. Santillana-Hayat, R. Gozalbes, J. Greiner, K. Farhati, F. Derouin, R. Guedja, P. Vierlinga, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 2773 (2004).
 56. C. C.-L. Guillou, P. Rémuzon, D. Bouzard, J.-C. Quirion, S. Giorgi-Renault, H.-P. Husson, *Tetrahedron*, **54**, 83 (1998).
 57. Р. Г. Глушков, Н. Б. Марченко, И. Б. Левшин, Л. Н. Дронова, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 5, 48 (1997).
 58. S. E. Lopez, O. Rebollo, J. Salazar, J. E. Charris, C. Yanez, *J. Fluor. Chem.*, **120**, 71 (2003).
 59. М. М. Маслова, Н. Б. Марченко, Р. Г. Глушков, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 9, 63 (1991).
 60. V. Cecchetti, O. Tabarrini, S. Sabatini, H. Miao, E. Filipponi, A. Fravolini, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 2465 (1999).
 61. Р. Г. Глушков, Н. Б. Марченко, Е. Н. Падейская, Л. Д. Шпилова, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 7, 24 (1990).
 62. M. P. Wentland, G. Y. Leshner, M. Reuman, M. D. Gruett, B. Singh, S. C. Aldous, P. H. Dorff, J. B. Rake, S. A. Coughlin, *J. Med. Chem.*, **36**, 2801 (1993).
 63. Э. Абеле, Р. Абеле, К. Рубина, Э. Лукевиц, *XTC*, 163 (2005). [*Chem.* 994

- Heterocycl. Comp.*, **41**, 137 (2005)].
64. M. Artico, A. Mai, G. Sbardella, S. Massa, C. Musiu, S. Lostia, F. Demontis, P. La Colla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 1651 (1999).
 65. Р. Г. Глушков, Н. Б. Марченко, И. Б. Левшин, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 5, 23 (1997).
 66. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, Г. А. Мокрушина, О. М. Часовских, Л. И. Русинова, В. Н. Чарушин, Г. Г. Александров, *ЖОрХ*, **34**, 436 (1998).
 67. G. N. Lipunova, G. A. Mokrushina, E. V. Granovskaya, O. M. Chasovskikh, V. N. Charushin, *Mendeleev Commun.*, 15 (1996).
 68. J. Charris, A. Barazarte, J. Dominguez, G. Lobo, J. Camacho, R. Ferrer, N. Gamboa, J. Rodrigues, *J. Heterocycl. Chem.*, **44**, 639 (2007).
 69. В. И. Салоутин, И. Т. Базыль, З. Э.Скрябина, П. Н. Кондратьев, О. Н. Чупахин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 299 (1994).
 70. С. Г. Перевалов, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, О. Н. Чупахин, *Успехи химии*, **70**, 1039 (2001).
 71. В. И. Салоутин, З. Э. Скрябина, И. Т. Базыль, С. Г. Перевалов, О. Н. Чупахин, *ЖОрХ*, **30**, 1225 (1994).
 72. Г. А. Обанин, А. С. Фокин, Я. В. Бургарт, О. В. Рыжков, З. Э. Скрябина, В. И. Салоутин, О. Н. Чупахин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1234 (2000).
 73. Y.-L. Chen, K.-C. Fang, J.-Y. Sheu, S.-L. Hsu, C.-C. Tzeng, *J. Med. Chem.*, **44**, 2374 (2001).
 74. Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, В. Н. Чарушин, О. М. Часовских, *ХГС*, 1396 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 1278 (2001)].
 75. O. N. Chupakhin, Y. A. Azev, S. G. Alexeev, S. V. Shorshnev, E. Tsoi, V. N. Charushin, *Mendeleev Commun.*, 151 (1992).
 76. Y. A. Azev, E. Lork, D. Gabel, T. Duetcks, *Mendeleev Commun.*, 184 (2003).
 77. C. C.-Le Guillou, S. Giorgi-Renault, J.-C. Quirion, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1037 (1997).
 78. Л. И. Кононов, Г. А. Вейнберг, Э. Э. Лиепиньш, Э. Лукевиц, *ХГС*, 1381 (1988). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **24**, 1145 (1988)].
 79. Л. И. Кононов, Г. А. Вейнберг, Э. Э. Лиепиньш, И. В. Дипан, Н. М. Сухова, Э. Лукевиц, *ХГС*, 931 (1988). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **24**, 765 (1988)].
 80. Z. Zhang, W. Zhou, A. Yu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 393 (2004).
 81. G.-H. Kuo, M. A. Eissenstat, M. P. Wentland, R. G. Robinson, K. M. Klingbeil, D. W. Danz, S. A. Coughlin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 399 (1995).
 82. N. J. de Souza, S. V. Gupte, P. K. Deshpande, V. N. Desai, S. B. Bhawsar, R. D. Yeole, M. C. Shukla, J. Strahilevitz, D. C. Hooper, B. Bozdogan, P. C. Appelbaum, M. R. Jacobs, N. Shetty, M. V. Patel, R. Jha, H. F. Khorakiwala, *J. Med. Chem.*, **48**, 5232 (2005).
 83. M. A. Eissenstat, G.-H. Kuo, J. D. Weaver, M. P. Wentland, R. G. Robinson, K. M. Klingbeil, D. W. Danz, T. H. Corbett, S. A. Coughlin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 1021 (1995).
 84. Р. Г. Глушков, Н. К. Давыдова, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 4, 43 (1992).
 85. M.-X. Wang, Y. Liu, Z.-T. Huang, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2553 (2001).
 86. А. С. Фокин, Я. В. Бургарт, О. В. Рыжков, В. И. Салоутин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 662 (2001).
 87. Э. В. Носова, Л. П. Сидорова, Г. Н. Липунова, Н. Н. Мочульская, О. М. Часовских, В. Н. Чарушин, *ХГС*, 1060 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 922 (2002)].
 88. Y. A. Azev, S. V. Shorshnev, S. G. Alexeev, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Mendeleev Commun.*, 99 (1993).
 89. Ю. А. Азев, С. В. Шоршнев, Н. А. Ключев, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *ЖОрХ*, **31**, 447 (1995).
 90. M. J. Mphahlele, A. M. El-Nahas, T. M. El-Gogary, *J. Mol. Struct.*, **690**, 151

(2004).

91. M. P. Wentland, S. C. Aldous, M. D. Gruett, R. B. Perni, R. G. Powles, D. W. Danz, K. M. Klingbeil, A. D. Peverly, R. G. Robinson, T. H. Corbett, J. B. Rake, S. A. Coughlin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 405 (1995).
92. А. Я. Айзикович, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, **30**, № 8, 43 (1996).
93. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, Л. П. Сидорова, В. Н. Чарушин, *ЖОрХ*, **37**, 1228 (2001).
94. Ю. А. Манаев, В. П. Перевалов, М. А. Андреева, С. Р. Грап, Б. И. Степанов, *ХГС*, 1084 (1985). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **21**, 905 (1985)].
95. Г. А. Мокрушина, С. К. Котовская, З. М. Баскакова, Г. М. Петрова, Т. В. Колмакова, В. Н. Чарушин, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, **30**, № 8, 46 (1996).
96. А. Г. Мустафин, А. Р. Гимадиева, Р. А. Нурушев, Р. Н. Загидуллин, И. Б. Абдрахманов, О. Н. Чупахин, Г. А. Толстикова, *Башк. хим. журн.*, **5**, № 2, 9 (1998).
97. H. Inagaki, H. Takahashi, M. Takemura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 5193 (2004).
98. Н. Н. Нагибина, В. Н. Чарушин, Л. П. Сидорова, Н. А. Ключев, *ЖОрХ*, **34**, 461 (1998).
99. S. Leyva, E. Leyva, *Tetrahedron*, **63**, 2093 (2007).
100. Р. Г. Глушков, С. А. Зайцев, И. Б. Левшин, Н. Б. Марченко, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 11, 39 (1997).
101. О. В. Федорова, Г. Л. Русинов, Г. Г. Мордовской, М. Н. Зуева, М. А. Кравченко, И. Г. Овчинникова, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 7, 21 (1997).
102. B. Letafat, S. Emami, N. Mohammadhosseini, M. A. Faramarzi, N. Samadi, A. Shafiee, A. Foroumadi, *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 894 (2007).
103. A. Foroumadi, F. Soltani, M. H. Moshafi, R. Ashraf-Askari, *Farmaco*, **58**, 1023 (2003).
104. A. Foroumadi, S. Mansouri, Z. Kiani, A. Rahmani, *Eur. J. Med. Chem.*, **38**, 851 (2003).
105. A. Foroumadi, R. Ashraf-Askari, M. H. Moshafi, S. Emami, A. Zeynali, *Pharmazie*, **58**, 432 (2003).
106. C. Hubschwerlen, J.-L. Specklin, C. Sigwalt, S. Schroeder, H. H. Locher, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 2313 (2003).
107. M. F. Gordeev, C. Hackbarth, M. R. Barbachyn, L. S. Banitt, J. R. Gage, G. W. Luehr, M. Gomez, J. Trias, S. E. Morin, G. E. Zurenko, C. N. Parker, J. M. Evans, R. J. White, D. V. Patel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 4213 (2003).
108. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая Волна, Москва, 2005.
109. M. V. Capparelli, J. E. Charris, J. N. Dominguez, *J. Chem. Crystallogr.*, **36**, 389 (2006).
110. Y.-L. Zhao, Y.-L. Chen, J.-Y. Sheu, I.-L. Chen, T.-C. Wang, C.-C. Tzenga, *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 3921 (2005).
111. L.-J. Huang, M.-C. Hsieh, C.-M. Teng, K.-H. Lee, S.-C. Kuo, *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 1657 (1998).
112. A. M. Sugar, X.-P. Liu, R.-J. Chen, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 2518 (1997).
113. D. Huang, K. Okada, C. Komori, E. Itoi, T. Suzuki, *Cancer Sci.*, **95**, 845 (2004).
114. M. Nagamuta, T. Yokota, K. Tanaka, Jpn. Pat. 08133977. www.espacenet.com
115. Q. Li, A. Claiborne, T. Li, L. Hasvold, V. S. Stoll, S. Muchmore, C. G. Jakob, W. Gu, J. Cohen, C. Hutchins, D. Frost, S. H. Rosenberg, H. L. Sham, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 5367 (2004).
116. A. Foroumadi, N. Mohammadhosseini, S. Emami, B. Letafat, M. A. Faramarzi,

- N. Samadil, A. Shafiee, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **340**, 47 (2007).
117. M. J. Suto, J. M. Domagala, G. E. Roland, G. B. Mailloux, M. A. Cohen, *J. Med. Chem.*, **35**, 4746 (1992).
118. M.-J. Hour, L.-J. Huang, S.-C. Kuo, Y. Xia, K. Bastow, Y. Nakanishi, E. Hamel, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.*, **43**, 4479 (2000).
119. O. Tabarrini, V. Cecchetti, A. Fravolini, G. Nocentini, A. Barzi, S. Sabatini, H. Miao, C. Sissi, *J. Med. Chem.*, **42**, 2136 (1999).
120. M. J. Robinson, B. A. Martin, T. D. Gootz, P. R. McGuirk, N. Osheroff, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **36**, 751 (1992).
121. Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, Г. А. Мокрушина, Л. П. Сидорова, В. Н. Чарушин, *Хим.-фарм. журн.*, **34**, № 1, 20 (2000).

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
"Пермская государственная фармацевтическая
академия Федерального агентства по
здравоохранению и социальному развитию",
Пермь 614990, Россия
e-mail: perm@pfa.ru

Поступило 30.05.2008