

На правах рукописи

НОСОВА Эмилия Владимировна

**ФТОРХИНОЛОНЫ, ИХ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
И ГЕТЕРОАНАЛОГИ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Екатеринбург 2012

Работа выполнена на кафедре органической химии Химико-технологического института ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина».

Научный консультант -

Доктор химических наук, академик РАН
Чарушин Валерий Николаевич

Официальные оппоненты:

Чкаников Николай Дмитриевич,
доктор химических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва,
заместитель директора по научной части

Карасик Андрей Анатольевич,
доктор химических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт органической
и физической химии им. А.Е. и Б.А. Арбузовых
Казанского научного центра РАН, г. Казань,
заместитель директора по научной работе

Бургарт Янина Валерьевна,
доктор химических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт органического
синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
г. Екатеринбург, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация -

Учреждение Российской академии наук
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита состоится 12 ноября 2012 года в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д.212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира 28, третий учебный корпус, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина».

Автореферат разослан __ октября 2012 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, с.н.с

Поспелова Т. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В последние два десятилетия химия органических соединений фтора, в том числе фторсодержащих гетероциклов, бурно развивается. Интерес к созданию новых фторорганических соединений обусловлен их уникальными физико-химическими и биологическими свойствами, такими как способность ингибировать специфичные ферменты и проникать через клеточные мембраны, а также повышенная растворимость в липидах. Существует много примеров успешного введения атомов фтора в гетероциклы, приводящего к новым противоопухолевым (5-фторурацил), фунгицидным агентам (флюконазол) и другим биологически активным соединениям. Благодаря введению атома фтора в 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты было разработано новое поколение антибактериальных препаратов, так называемых “фторхинолонов” (пемфлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин, марбофлоксацин и другие). Огромное количество научных публикаций посвящено модификациям фторхинолонов как высокоэффективных ингибиторов бактериальной ДНК-гиразы. Основными направлениями структурной модификации хинолонов являются: введение новых заместителей в различные положения, аннелирование гетероколец к различным граням фторхинолонового остова, а также получение их гетероаналогов. В ряду полициклических фторхинолонов найдены не только антибактериальные агенты с широким спектром действия и более эффективные, чем бициклические, но и соединения, обладающие противовирусной, противоопухолевой и туберкулостатической активностью.

Интерес к фторсодержащим хиназолинонам – аза-аналогам фторхинолонам обусловлен тем, что среди них найдены соединения с высокой противовирусной, противоопухолевой активностью, а также вещества, перспективные для лечения диабета, артрита и других заболеваний. Данные о фторсодержащих бензотиазинонах – тиа-аналогах хиназолинонов – практически отсутствуют, в то время как 2-замещенные бензотиазины, содержащие в бензольном кольце нитро- и трифторметильные группы, представляют собой один из современных классов противотуберкулезных агентов. Принимая во внимание способность фтораренов к образованию водородных связей F–H и связыванию с ДНК, синтез новых фторсодержащих хинолонов, хиназолинонов и бензотиазинов представляется исключительно перспективным направлением поиска биологически активных веществ.

Существующие в настоящее время методы циклоконденсации на основе фторсодержащих синтонов не всегда позволяют осуществить приемлемые синтезы фторсодержащих хиназолинонов и бензотиазинов, а также аннелированных фторхинолонов и их аза- и тиа-аналогов. В настоящей работе в качестве доступных исходных веществ предложены фторпроизводные ароматических кислот, такие как 3-гидразино-2-бензоилакрилаты, бензоилхлориды, бензоилизотиоцианаты, 2-аминобензамиды и другие производные бензойной и антралиловой кислот. Использование указанных синтонов не только расширяет арсенал уже имеющихся методов, но и демонстрирует широкие синтетические возможности общей стратегии формирования фторсодержащих бензазинов и конденсированных систем на их основе¹.

Целью работы является создание единой платформы синтеза фторсодержащих хинолонов, хиназолинонов и бензотиазинов, изучение свойств полученных соединений. В рамках этой проблемы решались следующие задачи:

¹ Выражаю искреннюю благодарность профессору, д.х.н. Липуновой Галине Николаевне за многолетнее внимание, консультации и ценные советы при выполнении данной работы.

- синтез новых $[i,j]$ - и $[a]$ -аннелированных фторхинолонов, исследование конкурентных направлений циклизации 3-гидразинопроизводных 2-полифторбензоилакрилатов;
- синтез аза- и тиааналогов фторхинолонов, а также конденсированных хиназолин-4-онов и бензотиазин-4-онов на основе производных фторбензойной (бензоилхлориды и бензоилизотиоцианаты) и фторантралиловой кислот (нитрилы, амиды);
- изучение биологической активности и люминесцентных свойств полученных соединений.

Новизна и научное значение. Разработан новый подход к $[i,j]$ -аннелированию хинолинов триазиновым, тиа- и оксадиазинным циклами, основанный на использовании акрилатов, содержащих у C^3 способные к прототропной таутомерии группировки. Метод открывает широкие возможности построения новых типов конденсированных фторбензазинов, что впервые показано синтезом новых гетероциклических систем: 1,3,4-триазино[6,5,4- i,j]хинолина, бензазоло[2',3':3,4]-1,2,4-триазино[5,6,1- i,j]хинолина, бензимидазо[1,2- a]пиразоло-[1,5- c]хиназолина. Установлено, что для пентациклических соединений, содержащих хинолоновый фрагмент, характерны дальние КССВ ${}^7J(F,F)$ и ${}^6J(F,H)$, а также существенные различия в реакционной способности атомов фтора по сравнению с три- и тетрациклическими производными. Осуществлено прямое $[a]$ -аннелирование хинолинов пиррольным циклом.

Значительно расширены синтетические возможности такого метода построения гетероциклических систем, как циклоконденсация *орто*-галогензамещённых бензоилхлоридов с бифункциональными нуклеофилами, что позволило осуществить синтез фторсодержащих бензазинов, в том числе 3*H*-хиназолин-4-онов, бензимидазо[a]- и пиридо[a]-аннелированных хинолонов, пиридо[a]-, пиразоло[a]-, триазоло[a]-, имидазоло[a]-, бензимидазоло[a]-, тиазоло[a]- и бензтиазоло[a]аннелированных хиназолинонов, имидазо[b]бензотиазинонов. Изучена относительная подвижность атомов фтора и группировки в положении 2 хиназолинонов и бензотиазинонов в реакциях нуклеофильного замещения под действием аминов.

Найдены удобные подходы к построению 5-фторхиназолин-4-онов, основанные на циклоконденсации амида 6-фторантралиловой кислоты с хлорангидридами (ангидридами), либо ароматическими (гетероциклическими) альдегидами. В синтезе фторсодержащих 2,3-дизамещённых хиназолин-4-онов был использован новый синтон – 3,4,5-трифторантралиловая кислота. Предложены направления модификации фторсодержащих хиназолинов, приводящие к биологически активным соединениям и производным с перспективными фотофизическими характеристиками.

Впервые получены полифторбензоилизотиоцианаты и изучены возможности их участия в реакциях с циклоалкилиминами, гетероциклическими аминами, а также СН-активными бензимидазолами и 2-цианометилпиридином, что позволило получить широкий ряд 2-замещённых фторсодержащих [1,3]бензотиазин-4-онов.

Охарактеризованы пиразолы и аннелированные триазолы, содержащие полифторарильные фрагменты, как продукты конкурентных направлений циклизации исследуемых интермедиатов. Продемонстрированы широкие синтетические возможности (полифторбензоил)тиомочевин.

Практическое значение. Разработаны эффективные методы синтеза ранее не известных фторсодержащих бензазинов: тиадиазинохинолинов, триазинохинолинов, пирроло- и бензимидазохинолонов, хиназолинонов, бензотиазинонов, бензимидазопиразолохиназолинов и других гетероциклов. Проведенные исследования открывают широкие возможности для модификации фторхинолонов, их аза- и тиааналогов. Предложены новые фторсодержащие синтоны для построения бензазиновых систем. Полученные соединения прошли биологические испытания в российских и зарубежных исследовательских центрах: Институте фтизиопульмонологии (г. Екатеринбург), Центре военно-технических проблем биологической защиты (г. Екатеринбург), Институте молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта (г. Москва), Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор» (г. Новосибирск), Национальном Институте Рака (США), Национальном институте аллергии и инфекционных заболеваний (США), Институте туберкулезных исследований Иллинойского Университета (США), Исследовательском Технологическом Институте Samsung (Корея). Выявлен ряд веществ, обладающих противоопухолевой, антибактериальной, туберкулостатической и противовирусной активностью.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на *международных конференциях*: XV, XVI, XVII и XX Международных конгрессах по гетероциклической химии (Тейпей, Тайвань, 1995; Боземен, США, 1997; Вена, Австрия, 1999; Палермо, Италия, 2005), XIV и XX Международных симпозиумах по медицинской химии (Маастрихт, Нидерланды, 1996; Стокгольм, Швеция, 2002), XVII Европейском коллоквиуме по гетероциклической химии (Регенсбург, Германия, 1996), Международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (С.-Петербург, 2006); Международном симпозиуме «Advances in Organic Chemistry» (Мисхор, 2010); Международном конгрессе по органической химии (Казань, 2011);

российских конференциях: 1-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов (Суздаль, 2000), Всероссийской конференции по химии и биологической активности синтетических и природных соединений «Азотистые гетероциклы и алкалоиды» (Москва, 2001), Всероссийской конференции «Техническая химия. Достижения и перспективы» (Пермь, 2006, 2008, 2010), 7-ой Всероссийской конференции «Химия фтора» (Москва, 2006), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2007), Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2011); Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012);

молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Новосибирск, 2001, Екатеринбург, 2002, 2004, 2011, Казань, 2005, Москва, 2006, Уфа, 2007, Иваново, 2009), «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2012).

Личный вклад автора. В диссертационной работе обсуждены и обобщены результаты, полученные лично автором или в соавторстве. Автор определял цель и задачи научного направления и разрабатывал методы их решения, синтезировал многие соединения, проводил интерпретацию и описание результатов, формулировал выводы.

Публикации. Основной материал диссертационной работы опубликован в 49 статьях, а также представлен на 60 международных и всероссийских конференциях.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав и выводов. Работа изложена на 350 страницах, содержит 40 таблиц и 26 рисунков. Список цитируемой литературы содержит 472 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции циклоконденсации в синтезе фторсодержащих бензацинов (литературный обзор).

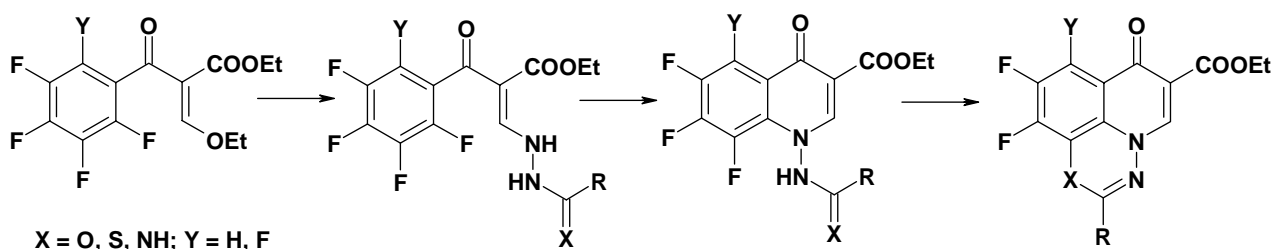
В обзоре рассмотрены многообразные реакции циклоконденсации фторсодержащих ароматических билдинг-блоков, позволяющие синтезировать хинолины, хиназолины, циннолины, хиноксалины, бензоксазины и другие гетероциклы, содержащие атомы фтора в бензоядре. Обсуждаются свойства фторсодержащих бензацинов.

2. Новые фторсодержащие хинолоны и их аннелированные производные

2.1. $[i,j]$ -Аннелированные фторхинолоны

2.1.1. 1,3,4-Оксадиазино[6,5,4- i,j]-, 1,3,4-тиадиазино[6,5,4- i,j]- и 1,2,4-триазино[5,6,1- i,j]-аннелированные фторхинолоны

Для построения фторхинолонового остова нами был выбран метод, основанный на внутримолекулярных циклизациях производных акриловой кислоты. Ранее для синтеза $[i,j]$ -аннелированных фторхинолонов применялась реакция конденсации 2-тетрафторбензоил-3-этоксикарилата с такими 1,4-бифункциональными нуклеофилами, как аминокспирты и аминотиолы. В данной работе предложено в качестве 1,4-бифункциональных нуклеофилов использовать гидразиды, тиосемикарбазиды и амидразоны.



а). Аннелирование 1,3,4-оксадиазинового цикла

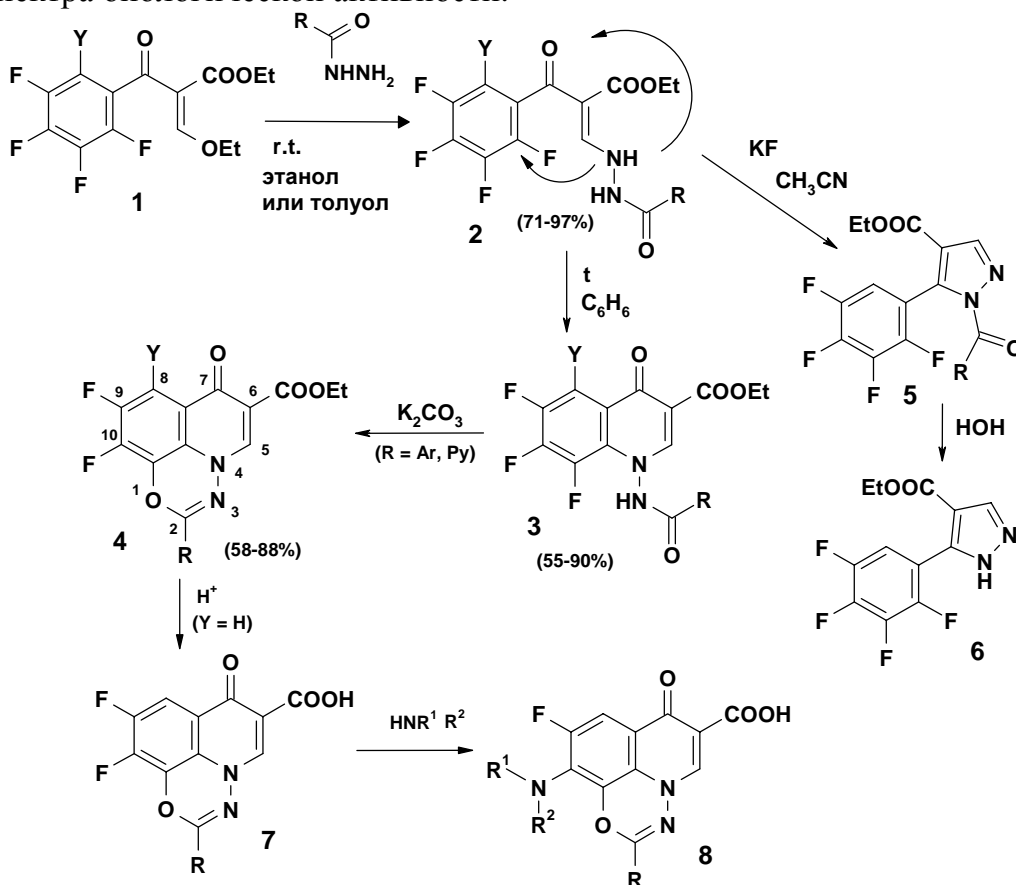
Известные методы аннелирования оксадиазинового цикла – циклизация 3-[1-(гидроксииминоэтил)амино]акрилата в 1,2,4-оксадиазино[i,j]-аннелированный хинолон и взаимодействие 1-(метиламино)-6,7,8-трифторхинолона с параформом с образованием 3-метил-2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазино[i,j]-аннелированного производного, несомненно, имеют ограничения по модификации структуры трициклических фторхинолонов, в то время как создание аналогов антибактериального препарата офлоксацин представляется важной синтетической проблемой.

Циклизация акрилатов **2**, полученных взаимодействием эфиров **1** с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими гидразидами в этаноле или толуоле

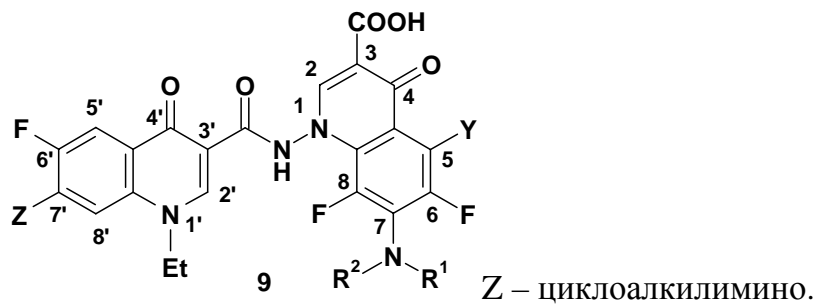
при комнатной температуре, может протекать по двум направлениям (внутримолекулярное замещение атома фтора и реакция с участием карбонильной группы).

Нагревание соединений **2** в бензоле или толуоле в течение 1-2 ч приводит к образованию 1-(R-карбамоил)-замещенных хинолонов **3** с выходами 55-90%. В ряде случаев хинолоны **3** были получены без выделения промежуточных гидразидакрилатов **2**. В присутствии оснований (например, K_2CO_3) соединения **3** ($R = Ar, Py$) претерпевают дальнейшую циклизацию с образованием производных 1,3,4-оксадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолина **4**. Из акрилатов **2** ($Y = F, R = Py$) соответствующие конденсированные хинолоны **4** были получены также при кипячении в CH_3CN в присутствии KF в течение 3 ч; циклизация акрилатов **2** ($Y = H, R = Py$) в этих условиях протекает при участии карбонильной группы и ведет к пиразолам **5**, а при проведении реакции в присутствии следов воды происходит гидролиз амидной группы с образованием пиразола **6**. Строение хинолонов **3, 4** подтверждено данными ЯМР $^1H, ^{19}F$ и масс-спектров.

Гидролиз эфиров **4** ($Y = H$) и замещение атома F^{10} в полученных карбоновых кислотах **7** на остатки аминов позволили получить производные **8**, которые являются своеобразными аналогами марбофлоксацина. Проведен гидролиз сложноэфирной группы хинолонов **3** ($R = 1'$ -этил-6'-фтор-7'-циклоалкилимино-1',4'-дигидро-4'-оксохинолин-3'-карбонил) в кислой среде (при этом сохраняется амидная группировка) и замещение атома F^7 на остатки циклических аминов, в результате чего получены соединения **9**, которые интересны тем, что при определенных условиях могут высвобождать два активных фторхинолоновых фрагмента, что, возможно, приведет к изменению спектра биологической активности.



$Y = H, F; R = CH_3, CH_2CN, Ph, 3-NO_2C_6H_4$, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, 1'-этил-6'-фтор-7'-циклоалкилимино-1',4'-дигидро-4'-оксохинолин-3'-карбонил.

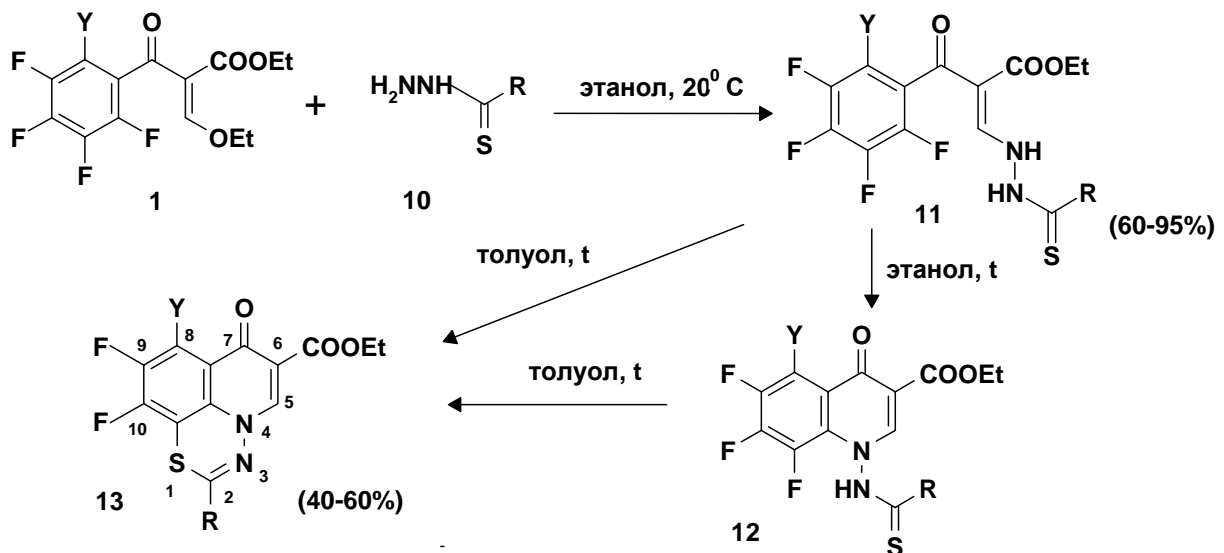


б). Аннелирование 1,3,4-тиадиазинового цикла

Синтез тиа-аналогов соединений **4** ранее не был изучен, в то время как использование тиосемикарбазидов в качестве 1,4-динуклеофилов в реакции с этоксиакрилатом **1** позволяет создать новую гетероциклическую систему 1,3,4-тиадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолина. Циклизацией бензоилакрилатов **11**, способных к тион-тиольной таутомерии, удалось осуществить [*i,j*]-аннелирование хинолона тиадиазиновым циклом.

При кипячении акрилатов **11**, полученных из эфиров **1** и замещенных тиосемикарбазидов **10**, в бензоле или толуоле в течение 1-2 ч были синтезированы 2-замещенные эфиры 8-*Y*-9,10-дифтор-7-оксо-7*H*-1,3,4-тиадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолин-6-карбоновых кислот **13** с выходом 40-60%. Увеличение выхода продуктов **13** наблюдается при переходе от тетра- к пентафторпроизводным **11**.

Циклизация бензоилакрилатов **11** в конденсированные фторхинолоны **13** протекает через бициклические интермедиаты **12**, которые не всегда удается выделить из-за высокой скорости замыкания тиадиазинового цикла. Так, производное **12л** изолировано при проведении реакции акрилата **11л** в кипящем этаноле, однако, нагревание **11л** в толуоле дает исключительно конденсированный хинолон **13л**.



11,13: R = морфолин-1-ил, Y = H(**а**), F(**б**); R = гексаметиленимин-1-ил, Y = H(**в**), F(**г**);
 R = тиоморфолин-1-ил, Y = H(**д**), F(**е**); R = пиперидин-1-ил, Y = F(**ж**);
 R = пирролидин-1-ил, Y = H(**з**), F(**и**); R = циклогексиламино, Y = H(**к**), F(**л**).

Строение трициклических фторхинолонов **13**, которые являются представителями новой гетероциклической системы 1,3,4-тиадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолина, подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{19}F и масс-спектров. Рентгеноструктурный анализ соединения **13г** (рис. 1) показал, что трициклическая система является почти плоской,

двугранный угол между плоскостью хинолинового фрагмента и триадиазинового цикла равен $3,1^{\circ}$. Гексаметилениминовый заместитель имеет конформацию кресла. Судя по длинам связей, имеется некоторое сопряжение в цепочке $N-C^2=N^3-N^4$.

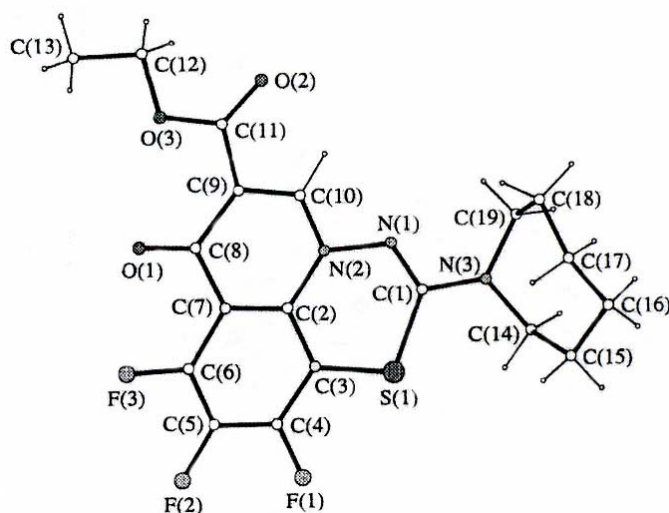
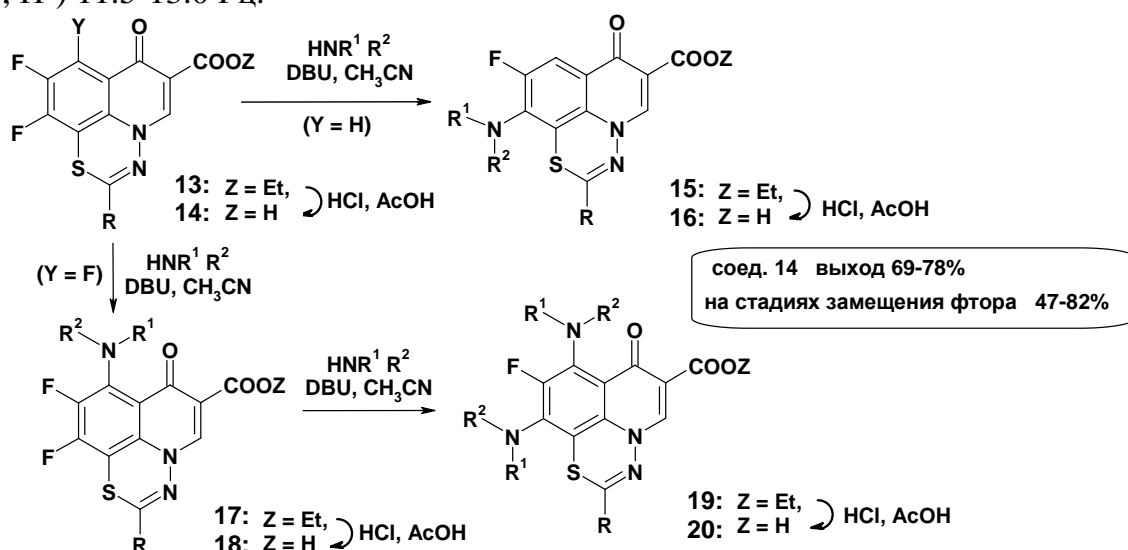


Рис. 1. Строение 1,3,4-триадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолина **13г**.

Для получения аналогов офлоксацина на основе производных 1,3,4-триадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолина был проведен гидролиз сложноэфирной группы эфиров **13** в кислой среде и изучены реакции замещения атомов фтора на остатки аминов в эфирах **13** и соответствующих карбоновых кислотах **14**.

Замещение атомов фтора в соединениях **13** и **14** проводили при нагревании их с аминами в CH_3CN в присутствии каталитических количеств DBU или в пиридине в течение 2-4 ч. В эфирах **13** и кислотах **14**, имеющих в положении 8 атом водорода ($Y = H$), замещение атома F^{10} на остатки аминов приводит к производным **15**, **16**, в спектрах ЯМР ^{19}F которых сигнал атома фтора проявляется в виде дублета с константой $^3J(F^9, H^8)$ 11.5-13.0 Гц.

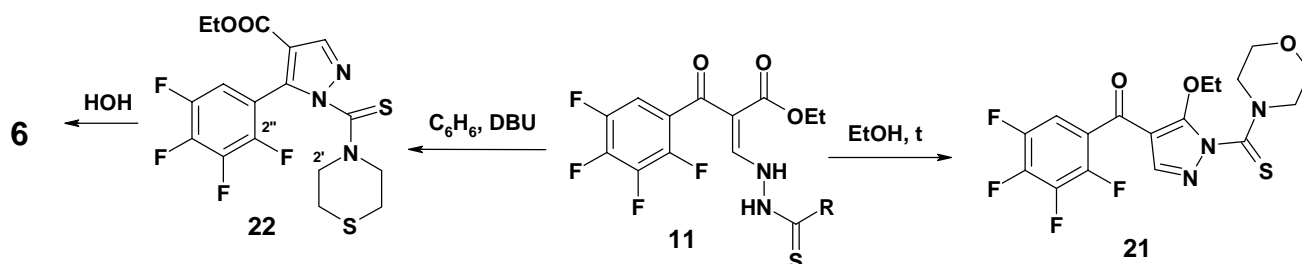


В соединениях **13** и **14**, имеющих в положении 8 атом фтора ($Y = F$), в зависимости от природы амина замещается атом F^8 , либо атомы F^{10} и F^8 . Так, в реакции с морфолином были получены монозамещенные производные **17**, **18**, но увеличение продолжительности реакции и количества амина приводит к дизамещенным хинолонам **19**, **20**. В спектрах ЯМР ^{19}F соединений **17**, **18** наблюдаются сигналы двух атомов

фтора в виде дублетов с константой $^3J(F^9, F^{10}) = 22.0-22.5$ Гц, а в соединениях **19**, **20** сигнал атома фтора проявляется в виде синглета. Строение трициклических фторхинолонов **13-20** подтверждено данными ЯМР 1H , ^{19}F и масс-спектров.

Обнаружено, что акрилаты **11** ($Y = H$) способны также к реакциям с участием карбонильной группы. При кипячении **11a** в толуоле наряду с хинолоном **13a** был выделен 1,4,5-тризамещенный пиразол **21** с выходом 60%, при нагревании **11a** в этаноле также образуется **21**. Образование пиразолов типа **21** протекает при участии карбонила сложноэфирной группы. В ИК спектре **21** наблюдается только одна полоса $\nu_{C=O}$ в области 1630 см^{-1} , которую на основании литературных данных можно отнести к кетонной. Наиболее интенсивный пик в масс-спектре **21** (m/z 177) соответствует отщеплению тетрафторбензоильного фрагмента. Сигнал протона H^3 в спектре ЯМР 1H пиразола **21** проявляется в виде синглета при 8.82 м.д.

При нагревании акрилата **11d** в бензоле в присутствии DBU происходит циклизация с участием кетогруппы с образованием 1,4,5-тризамещенного пиразола **22**, для которого сигнал протона H^3 в спектре ЯМР 1H наблюдается при 8.12 м.д. Сигналы $H^{2'}$ тиоморфолинового фрагмента проявляются в виде двух мультиплетов, а сигнал $F^{2''}$ в спектре ЯМР ^{19}F отличается от трех остальных и проявляется в виде неразрешенного мультиплета. Взаимодействие между атомами $H^{2'}$ и $F^{2''}$ соединения **22** через пространство можно объяснить 1,2-расположением тетрафторфенильного и тиоморфолинового фрагментов. В ИК спектре соединения **22** наблюдается одна полоса $\nu_{C=O}$ при 1720 см^{-1} , которая относится к сложноэфирной.

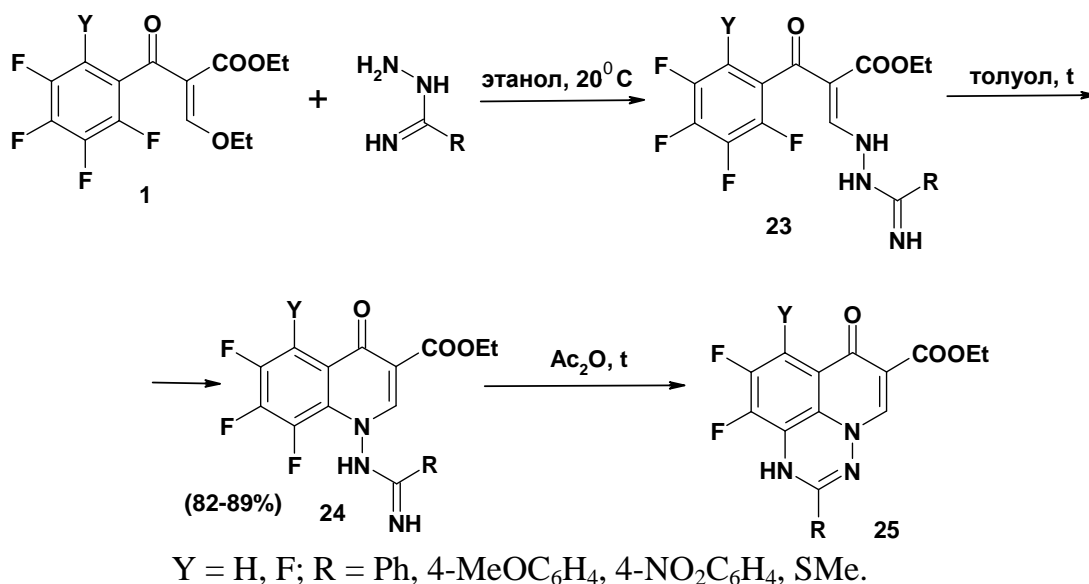


Нагревание акрилата **11d** в бензоле в присутствии следов воды приводит к 4,5-дизамещенному пиразолу **6**, который образуется, очевидно, в результате гидролиза соединений **22** по тиоамидной группе.

в). Аннелирование 1,2,4-триазинового цикла

Фторсодержащие 1,2,4-триазино[i,j]-аннелированные хинолоны – аза-аналоги хинолонов **4** и **13** – никем ранее не были синтезированы. Нами предложено получать N-(хинолин-1-ил)-R-амидины **24** взаимодействием C-арилзамещенных амидразонов ($R = Ar$) или S-метилтиосемикарбазида ($R = SMe$) с 3-этоксидифторбензоил-акрилатами **1** и осуществлять циклизацию новых бициклических фторхинолонов **24** в производные 1,2,4-триазино[5,6,1- i,j]хинолина **25**.

В реакциях бензамидразона и *n*-нитробензамидразона с акрилатами **1** в этаноле при комнатной температуре образуются соответствующие N-замещенные бензамидразоны **23**, а при взаимодействии **1** ($Y = H$) с *n*-метоксибензамидразоном в тех же условиях была получена смесь акрилата **23** с продуктом его самопроизвольной циклизации **24** в соотношении 1:2 (по данным 1H ЯМР). Для полного превращения акрилатов **23** в N-(хинолин-1-ил)-R-амидины **24** необходимо нагревание в толуоле в течение 2-3 ч.



Соединение **24** ($\text{Y} = \text{H}$, $\text{R} = \text{SMe}$) было получено взаимодействием *S*-метилтиосемикарбазида ($\text{R} = \text{SMe}$) с 3-этокси-2-тетрафторбензоилакрилатом **1** ($\text{Y} = \text{H}$) в толуоле без выделения промежуточного акрилата **23** ($\text{Y} = \text{H}$, $\text{R} = \text{SMe}$), для получения трициклического производного **25** ($\text{Y} = \text{H}$, $\text{R} = \text{SMe}$) раствор хинолона **24** ($\text{Y} = \text{H}$, $\text{R} = \text{SMe}$) в уксусном ангидриде выдерживали при температуре 110°C в течение 10 ч. Строение хинолонов **24**, **25** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{19}F и масс-спектров. В спектрах ЯМР ^1H хинолонов **25** остается сигнал только одной NH-группы в области 10.4-11.0 м. д.; для производных **25** ($\text{Y} = \text{H}$) мультиплетность сигнала H^8 упрощается до дублета дублетов в области 7.2-7.3 м. д., а спектры ЯМР ^{19}F соединений **25** ($\text{Y} = \text{H}$) имеют характерные двойные дублеты F^9 и F^{10} в области 136.0-137.0 и 152.0-153.5 соответственно.

Гидролизом эфиров **25**, представляющих собой новый тип конденсированных фторхинолонов, в кислой среде были получены карбоновые кислоты 1,2,4-триазино[5,6,1-*i,j*]хинолинов. Нуклеофильное замещение атома F^{10} в карбоновых кислотах осуществлялось при нагревании с амином в сухом пиридине.

Трициклические хинолоны **4**, **13** и **25** значительно расширяют ряд известных [*i,j*]-аннелированных фторхинолонов.

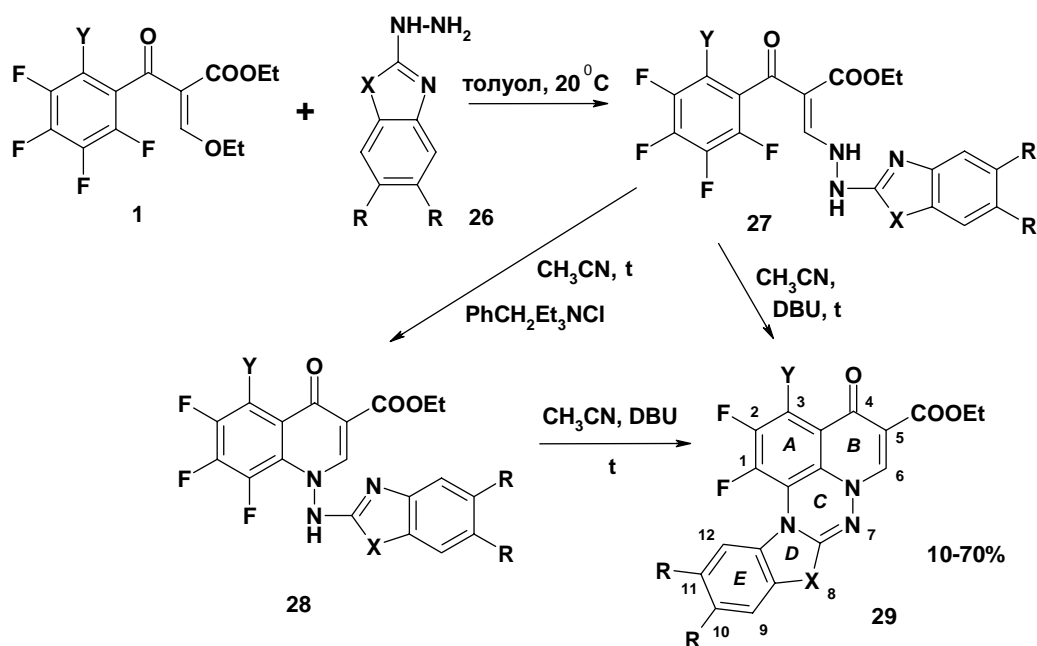
2.1.2. Циклизации этиловых эфиров 3-(бензазол-2-ил)гидразино-2-полифторбензоилакриловой кислоты

а). 4-Оксо-4Н-бензазоло[2',3':3,4]-1,2,4-триазино[5,6,1-*i,j*]хинолин-5-карбоновой кислоты – пентациклические фторхинолоны

Полициклические [*i,j*]-аннелированные фторхинолоны перспективны для медицинской химии. В ряду таких соединений были выявлены активные противоопухолевые агенты, например хинобензоксазины и их бензофуоро-аналог – QQ58; об интеркалирующей способности последнего свидетельствуют ЯМР-эксперименты и расчетные данные. В связи с этим синтез полициклических планарных фторсодержащих систем, способных к интеркаляции, в частности аналогов хинолонов **25**, представляет собой актуальную задачу.

Предполагалось, что циклоконденсация 2-полифторбензоилакрилатов, содержащих в положении 3 остатки 2-гидразинобензолов, позволит осуществить $[i,j]$ -аннелирование хинолинового остова бензолотриазиновым фрагментом.

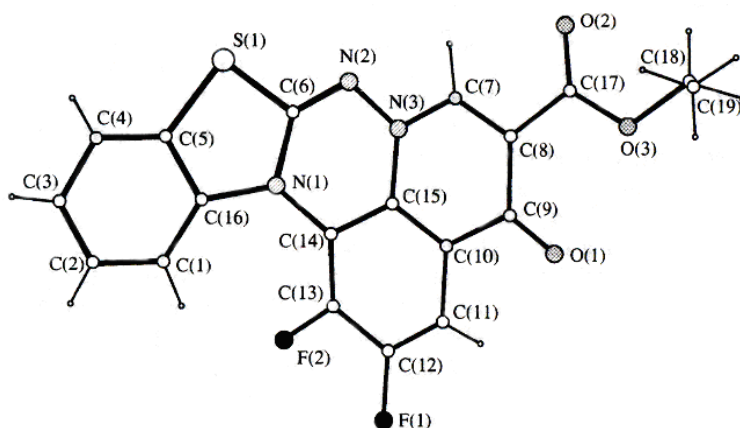
Взаимодействием акрилатов **1** с 2-гидразинобензолами **26** в толуоле синтезирован ряд этиловых эфиров 3-(бензол-2-ил)гидразино-2-полифторбензоилакриловой кислоты **27**. Способность этих соединений к amino-иминной таутомерии позволила осуществить циклизации с $[i,j]$ -аннелированием хинолинов триазиновым циклом. Реакцию проводили при нагревании в CH_3CN в присутствии реагентов, связывающих HF: диазобидибензоил-7-ена (DBU), KF и триэтилбензиламмоний хлорида (ТЭБА). Только при использовании DBU из акрилатов **27a-d** были получены конденсированные хинолоны **29a-d** с выходами 10-70%. Соединение **29a** также удалось получить и при проведении циклизации в присутствии KF. Основным направлением реакции в присутствии KF и ТЭБА является замыкание пиразольного цикла (см. стр. 14).



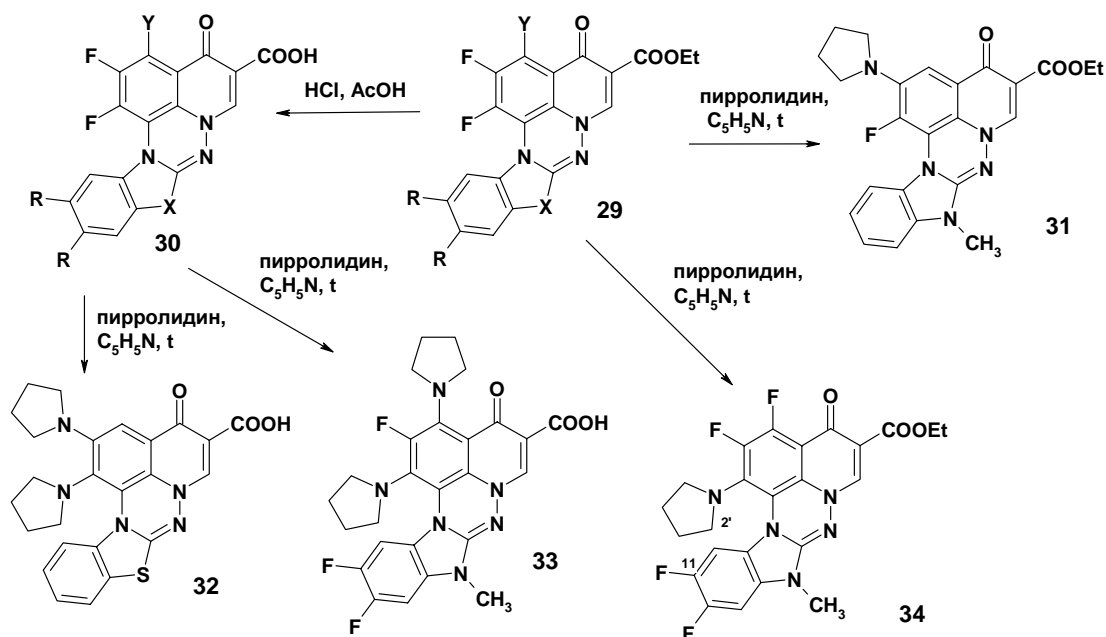
X = NCH₃, R = F, Y = F (**a**), H (**б**); R = Y = H (**в**);
Y = F, R = NO₂ (**e**), Br (**ж**); X = S, R = H, Y = F (**г**), H (**д**).

Показано, что циклизация акрилатов **27** в хинолоны **29** протекает через образование бициклических производных **28**. Соединение **28a** синтезировано при кипячении **27a** в CH_3CN в присутствии ТЭБА. Нагреванием **28a** в CH_3CN в присутствии DBU был получен конденсированный хинолон **29a**.

Строение производных **29** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{19}F и масс-спектров. Следует отметить, что этиловые эфиры 4-оксо-4*H*-бензолотриазино[2',3':3,4]-1,2,4-триазино[5,6,1-*i,j*]хинолин-5-карбоновой кислоты **29** являются представителями новой гетероциклической системы. Рентгеноструктурный анализ соединения **29d** (рис. 2) показал, что его планарность существенно нарушена, причем все конденсированные циклы некопланарны друг другу. Очевидно, нарушение планарности является единственным возможным способом увеличения расстояния F¹-H¹².

Рис 2. Структура соединения **29д**.

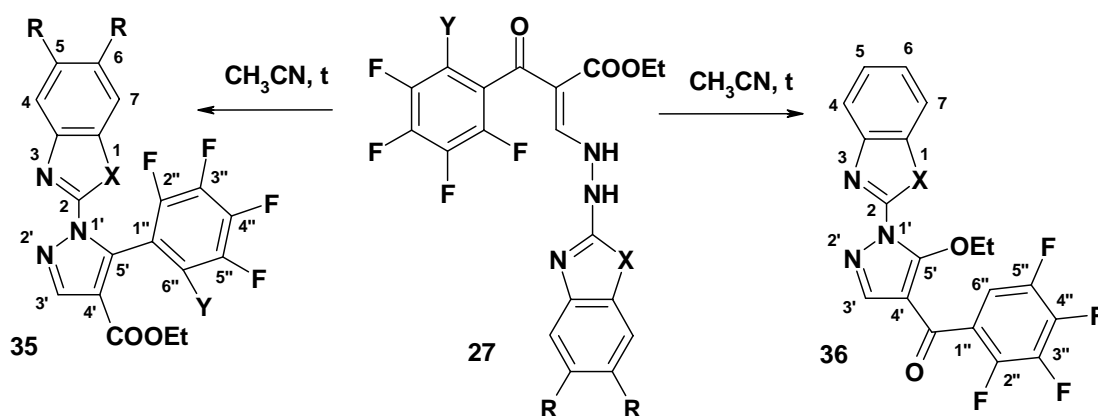
Электронное и пространственное влияние аннелированного трициклического фрагмента **C, D, E** в соединениях **29** ($Y = H$) и соответствующих карбоновых кислотах **30** проявляется в изменении реакционной способности атомов фтора. В отличие от известных три- и тетрациклических $[i,j]$ -аннелированных фторхинолонов в данных соединениях на остатки аминов замещается атом F^2 . Так, при использовании в качестве амина пирролидина нам удалось выделить дизамещенный хинолон **32** и монозамещенный продукт **31**. В случае других аминов (например, бутиламин, метилпиперазин) образуется смесь 1- и 2-монозамещенных продуктов. В кислотах **30** ($Y = F$) происходит замещение атомов F^1 и F^3 на остаток амина с образованием продуктов **33**, в соединении **29а** замещается только атом F^1 .



Другой особенностью полициклических производных **29, 30** является наличие дальних КССВ ${}^7J(F^1, F^{11}) = 3,5-4,0$ Гц и ${}^6J(F^1, H^{12}) = 2,0-3,0$ Гц в спектрах ЯМР ${}^{19}F$. В 1-(пирролидин-1-ил)производном **34** наблюдается константа ${}^9J(F^{11}, H^{2'}) = 3,0-3,5$ Гц. Очевидно, спин-спиновое взаимодействие между атомами фтора (соединения **29, 30**) или атомами F и H (соединение **34**) осуществляется через пространство вследствие геометрической близости взаимодействующих ядер.

**б). Бензимидазо[1,2-а]пиразоло[1,5-с]хиназолин –
новая гетероциклическая система**

Продемонстрирована возможность циклизации акрилатов **27** в производные пиразола двумя путями: с участием как карбонила полифторбензоильной группировки, так и сложноэфирной группы с образованием 2-(5-полифторфенил-4-этоксикарбонилпиразол-1-ил)бензазолов **35** или 2-(4-полифторбензоил-5-этокси-1-пиразолил)-бензазолов **36**. Пиразолилпроизводные **35** образуются настолько легко, что для их получения достаточно кипячения раствора акрилатов **27** в сухом ацетонитриле в течение 1-2 ч без катализатора. При попытке получения полициклических фторхинолонов **29** циклизацией **27б-з,к-о** в ацетонитриле в присутствии KF были выделены пиразолы **35** или **36**. Соединения **35г,е,з,к,л,о** были также синтезированы при нагревании производных **27** в сухом ацетонитриле в присутствии триэтилбензиламмонийхлорида.

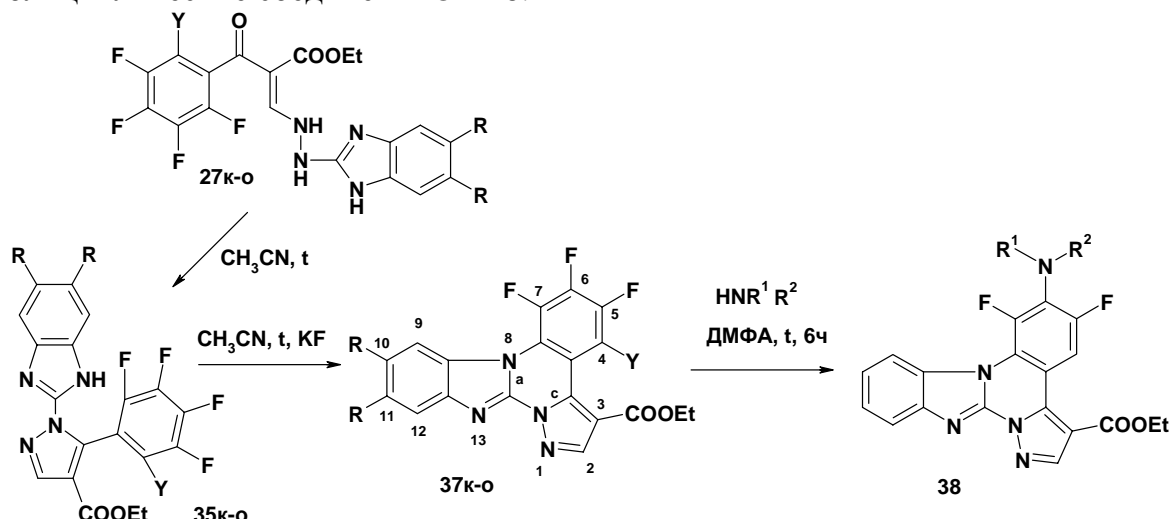


27, 35: X = NCH₃, R = F, Y = F(**а**), H(**б**), R = Y = H (**в**); X = S, R = H, Y = F(**г**), H(**д**); X = NCH₃, R = NO₂, Y = F(**е**), H(**з**), R = Br, Y = H(**ж**); X = O, R = Y = H(**и**); X = NH, R = H, Y = F(**к**), H(**л**), R = F, Y = F(**м**), H(**н**), R = Br, Y = H(**о**); **36:** X = S (**д**), O (**и**).

Детальное изучение конкурентных направлений циклизации акрилатов **27**, которые являются дикарбонильными соединениями с *орто*-галогенбензоильным фрагментом и, как следствие, способны к замыканию хинолонового цикла (в случае реализации внутримолекулярного нуклеофильного замещения фтора) или же к замыканию пиразольного цикла (при протекании реакции по одной из двух C(O)-групп), показало, что направление реакции зависит от большого числа факторов: количества атомов фтора, природы бензольного фрагмента, используемого растворителя и основания. Легкость образования соединений типа **36** увеличивается в ряду бензимидазол-бензтиазол-бензоксазол. В случае бензоксазолилакрилата **27и** был выделен только пиразол **36и**, при циклизации бензотиазолилпроизводного **27д** получается смесь соединений **36д** и **35д** в соотношении 2:1, а циклизация бензимидазолилакрилатов **27** (X = NH, NCH₃) идет с преимущественным образованием пиразолов **35**. Только для акрилата **27д** были препаративно выделены продукты всех трех направлений циклизации – **29д**, **35д**, **36д**. Пиразолилпроизводные типа **36** были зарегистрированы в некоторых случаях только с помощью спектроскопии ЯМР ¹H в качестве примесей. Основное различие в спектрах ЯМР ¹H соединений **35** и **36** наблюдается в положении сигнала H^{3'} пиразольного цикла: для соединений **35** он находится в области 8.5-8.7 м.д. и не зависит от характера гетероцикла. Слабопольный сдвиг сигнала H^{3'} до 9.2 м.д. имеет место в пиразолилпроизводных **36**. В спектрах ЯМР ¹⁹F пиразолов **35, 36** присутствует столько же сигналов атомов фтора, сколько у соответствующих акрилатов.

тов **27**, что является дополнительным подтверждением протекания циклизации без отщепления HF.

При циклизации акрилатов **27к-о**, содержащих NH фрагмент в положении 3 бензимидазола, кипячением в ацетонитриле в присутствии KF в течение 4-6 ч были выделены производные новой гетероциклической системы бензимидазо[1,2-*a*]пиразоло[1,5-*c*]хиназолина **37к-о** с выходами 45-70%. При кипячении растворов пиразолов **35к-о** в ацетонитриле в присутствии KF с высоким выходом также образуются полициклические соединения **37к-о**.



27, 35, 37: R = H, Y = F(**к**), H(**л**), R = F, Y = F(**м**), H(**н**), R = Br, Y = H(**о**);
38: NR¹R² = 4-метилпиперазин (**а**), Me₂NCH₂CH₂CH₂NH (**б**).

Выходы соединений **37** зависят от продолжительности реакции и природы применяемого катализатора: при кипячении в течение 2 ч акрилатов **27л,н,о** в ацетонитриле в присутствии фторида калия с высокими выходами были получены пиразолы **35л,н,о**. Увеличение продолжительности реакции до 4-6 ч приводит к соединениям **37**. При замене фторида калия на триэтилбензиламмонийхлорид реакция останавливается на стадии пиразолилпроизводных **35**, полициклических соединений **37** зарегистрировано не было, за исключением **37м**.

Строение бензимидазо[1,2-*a*]пиразоло[1,5-*c*]хиназолинов **37** подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹⁹F, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа, выполненного для соединения **37л** (рис. 3). Согласно данным РСА новая гетероциклическая система состоит из конденсированных по связи С-Н бензимидазола и трифторзамещенного хиназолина, по второй связи С-Н которого конденсирован пиразол с этоксикарбонильной группой; вся циклическая система из атомов С и N почти плоская. Соединения **38а,б** получены замещением атома F^б в производном **37л** на остатки аминов.

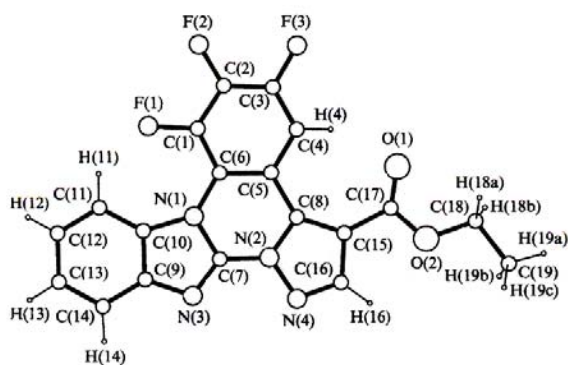


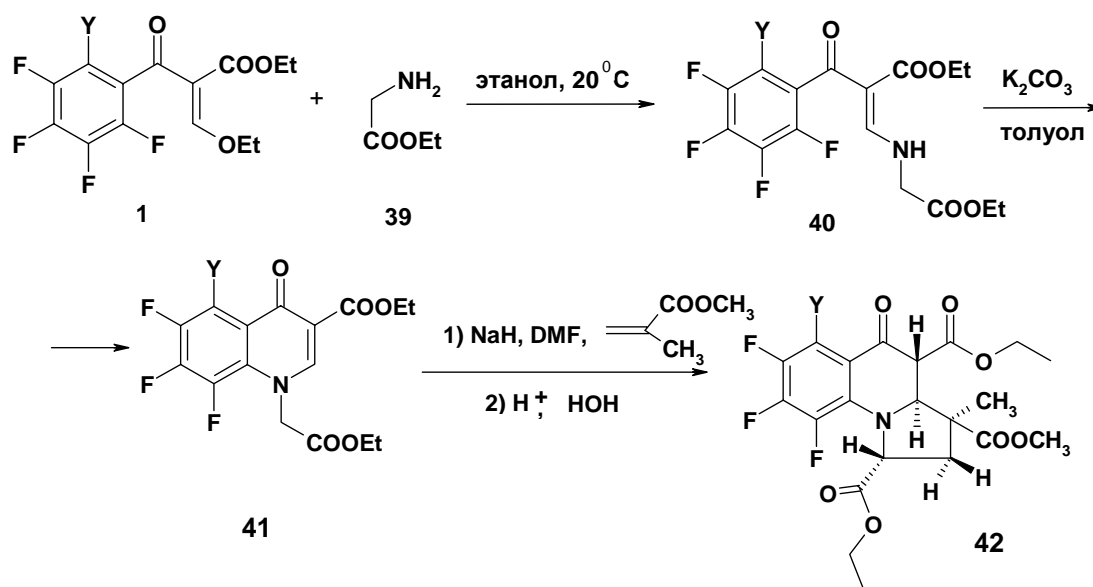
Рис. 3. Строение соединения **37л**.

2.2. [a]-Аннелированные фторхинолоны

2.2.1. 5-Оксо-1,2,3,3а,4,5-гексагидропирроло[1,2-а]хинолины – новые [a]-аннелированные фторхинолоны

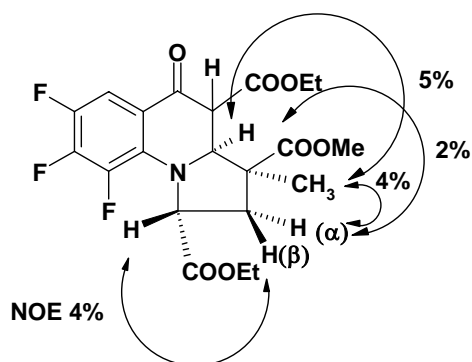
[a]-Аннелированные фторхинолоны представлены главным образом тиазето- и дигидротиазоло(оксазоло)[a]-аннелированными производными. Методология [3+2]-циклоприсоединения применялась до настоящего времени только для создания пиразоло[1,5-а]хинолонов реакцией β-дикетонных с 1-амино-6-фтор-4-хинолонами. Аннелирование пиррольного цикла по грани [a] хинолонового остова удавалось осуществить до сих пор сложной в экспериментальном плане реакцией на основе 2-метил-3-этоксикарбонил-4-аллилоксихинолинов. Использование СН-активного N-(этоксикарбонил)метильного фрагмента фторхинолонов **41** для генерирования нуклеофильного центра позволило бы расширить методологию [3+2]-аннелирования, основанную на тандемных реакциях присоединения к 1-замещенным хинолонам. В работе предложен синтез пирроло[a]-аннелированных фторхинолонов **42** на основе реакции 1-карбоэтоксиметилхинолонов **41** с активированными алкенами в присутствии основания.

Реакцией этилового эфира глицина **39** с эфирами **1** были получены акрилаты **40**, которые при нагревании в толуоле в присутствии K_2CO_3 образуют N-(карбоэтокси)метилхинолоны **41**. Взаимодействием хинолонов **41** с метилметакрилатом в присутствии гидрида натрия получены производные 7,8,9-трифтор-6-оксо-2,3,4,4а,5,6-гексагидропирроло[1,2-а]хинолина **42** в виде смеси двух диастереомеров с соотношением 4:1.



1, 40, 41, 42: Y = H (а), F (б).

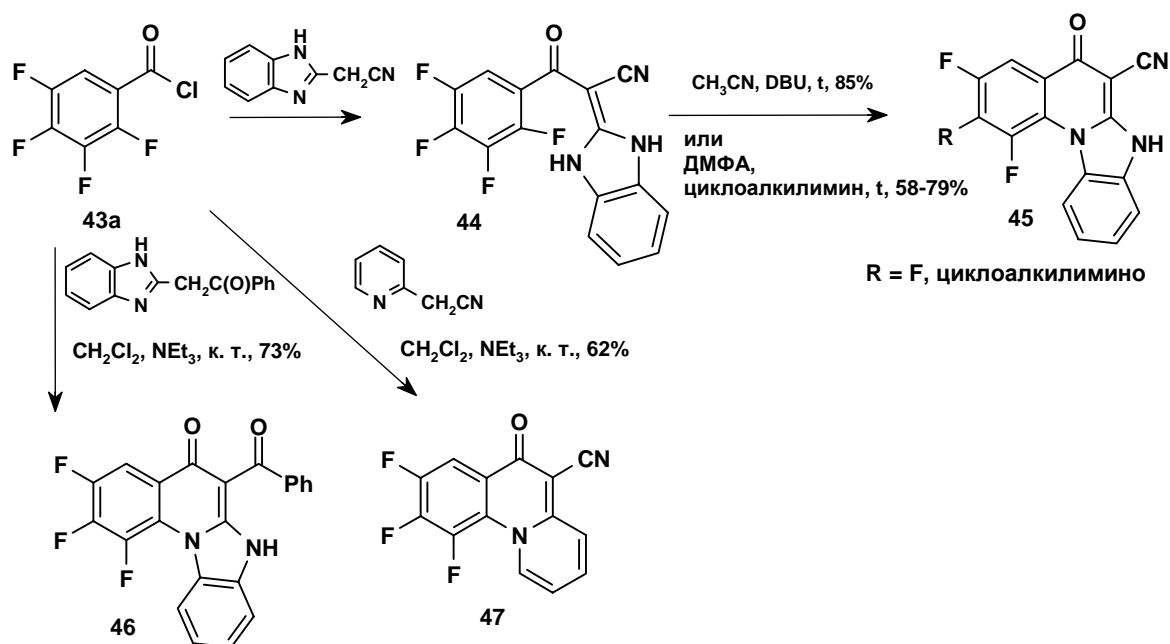
В спектре ЯМР 1H главного изомера **42**, выделенного методом колоночной хроматографии, сигналы H^{2a} и H^{26} проявляются в виде дублета дублетов при 1.8-1.9 и 3.1-3.2 м.д. с константами $^2J(H^{2a}, H^{26}) = 13.4$ Гц, $^3J(H^{2a}, H^1) = 9.5$ Гц, $^3J(H^{26}, H^1) = 6.1$ Гц. Пространственная структура основного изомера **42** установлена на основании двумерных спектров гомоядерной корреляции 1H - 1H -COSY, а также гетероядерной корреляции ^{13}C - 1H на прямых и дальних константах спин-спинового взаимодействия (рис. 4).

Рис. 4. Данные ^1H - ^1H -NOESY для соединения **42a**

2.2.2. Пиридо- и бензимидазо[*a*]-аннелированные фторхинолоны

Бензазоло[*a*]-аннелированные производные фторхинолонкарбоновых кислот представляют значительный интерес. В частности, бензтриа(окса)золо[3,2-*a*]хинолоны, обладающие высокой антибактериальной активностью, были получены конденсацией (2,4-дихлор-5-фторбензоил)этилацетата с 2-хлорбензтриа(окса)золами. В работе предложен удобный подход к синтезу бензимидазо- и пиридо[*a*]-аннелированных фторхинолонов, основанный на циклоконденсации полифторбензоилхлоридов с такими *C,N*-динуклеофилами, как 2-цианометилбензимидазол, 2-цианометилпиридин и 2-бензоилметилбензимидазол. Данный метод существенно расширяет возможности построения [*a*]-аннелированных хинолонов взаимодействием α -азагетарилацетонитрилов с хлорангидами 2-галогенарилкарбоновых кислот.

С целью получения [*a*]-аннелированных хинолонов **45-47** исследовано взаимодействие *орто*-фторбензоилхлоридов **43** с *C,N*-динуклеофилами, в качестве которых были взяты СН-активные 2-цианометил- и 2-бензоилметилбензимидазолы, а также 2-цианометилпиридин.



Показано, что ацилирование 2-цианометилбензимидазола тетрафторбензоилхлоридом **43** приводит к открытоцепному интермедиату **44**, который при нагревании в

присутствии оснований [диазабициклоундец-7-ена (DBU) или циклоалкилиминов] циклизуется в тетрациклическое производное **45**. Взаимодействие тетрафторбензоилхлорида **43а** с 2-бензоилметилбензимидазолом и пиридин-2-ацетонитрилом протекает более активно: при комнатной температуре в присутствии триэтиламина происходит не только *C*-ацилирование, но и внутримолекулярное нуклеофильное замещение атома фтора, что ведет к бензимидазо[1,2-*a*]- и пиридо[1,2-*a*]хинолонам **46** и **47**, соответственно. Образование аналогов соединений **45-47** из пентафторбензоилхлорида **43б** протекает с более низкими выходами (до 60%).

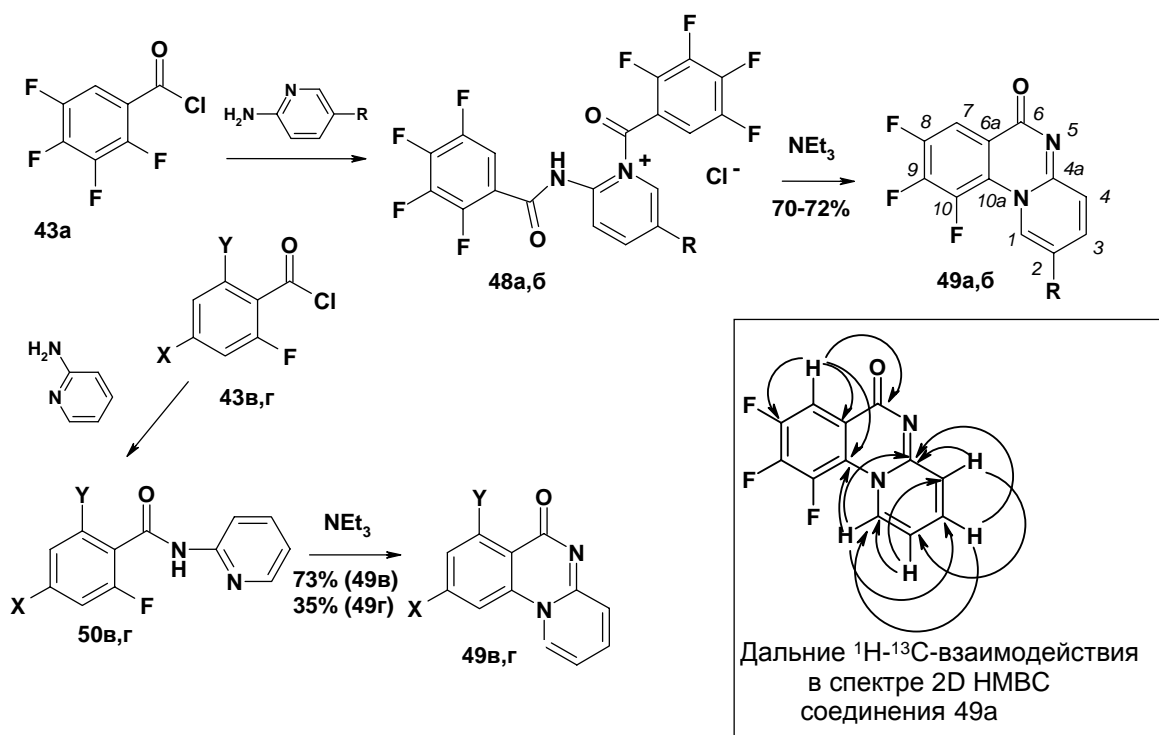
3. Фторсодержащие хиназолины и их аннелированные производные

3.1. Пиридо-, азоло- и бензазоло[*a*]-аннелированные фторхиназолиноны – продукты циклоконденсации *o*-фторбензоилхлоридов с бифункциональными нуклеофилами

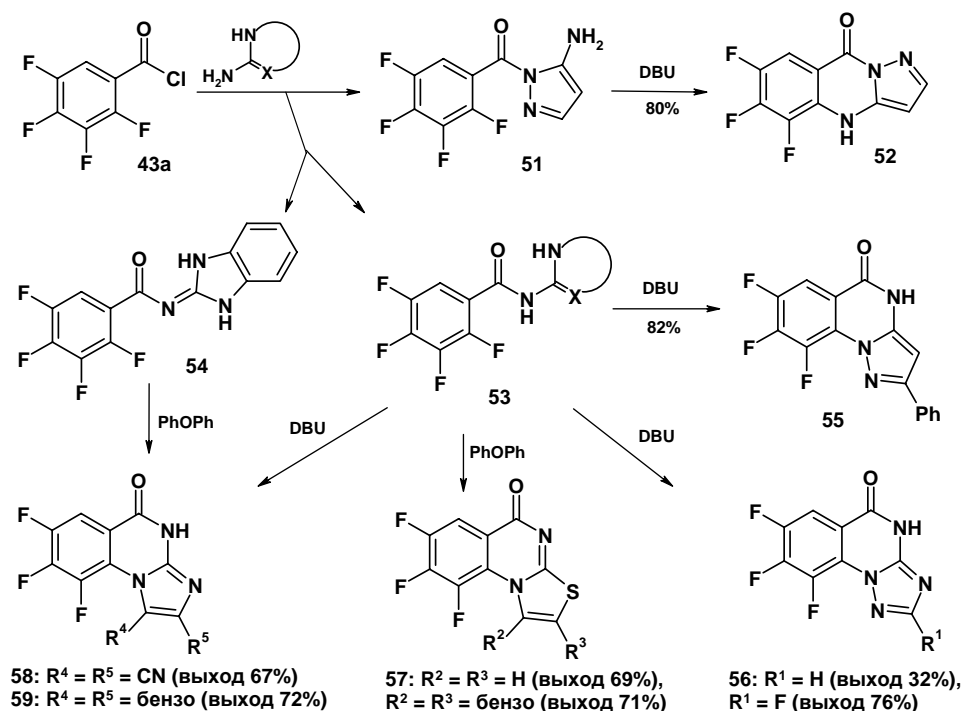
Аза-аналоги аннелированных фторхинолонов – фторсодержащие конденсированные хиназолин-4-оны – являются перспективными объектами для медицинской химии. Так, в литературе описаны фторсодержащие пиримидо[*b*]-аннелированные хиназолиноны, обладающие противоопухолевой активностью. Исследований, посвященных синтезу фторсодержащих [*a*]-аннелированных хиназолинонов крайне мало, сведения о синтезе пиридо- и ряда азолоаннелированных производных отсутствуют. Реакции фторсодержащих бензоилхлоридов с N,N'-динуклеофилами – ценный синтетический инструмент для решения данной проблемы.

Ароилирование 2-аминопиридинов тетрафторбензоилхлоридом **43а** ведет к образованию диароильных производных **48а,б**, в то время как при взаимодействии 2-аминопиридина с хлорангидридами 2,4- и 2,6-дифторбензойных кислот **43в,г** ацилированию подвергается только экзоциклическая аминогруппа, что ведет к амидам **50в,г**. В обоих случаях нагревание амидов **48а,б** и **50в,г** в толуоле в присутствии триэтиламина завершает формирование трициклической системы пиридохиназолинонов **49а-г**. Наличие в спектрах ЯМР соединений **49** спин-спиновых взаимодействий $F^{10}-H^1$, $F^{10}-H^2$ доказывает их ангулярное строение; структура соединений **49а,б** дополнительно подтверждена двумерными гетероядерными экспериментами HetCOR и НМВС. При взаимодействии **49а,б** с морфолином и другими циклоалкилиминами замещению подвергается атом F^9 .

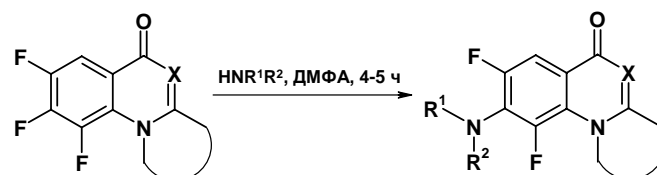
3-Аминопиперазол ацилируется тетрафторбензоилхлоридом по циклическому атому азота, нагревание интермедиата **51** в присутствии DBU ведет к образованию трициклического хиназолинона линейного строения **52**. При взаимодействии хлорангидрида **43а** с 2-амино-5-фенилпиперазолом образуется N-(5-фенил-2*H*-пиперазол-3-ил)-2,3,4,5-тетрафторбензамид (структура **53**), который подвергается циклизации в пиперазо[1,5-*a*]хиназолин-5-он **55**. Ацилирование 3-амино-1,2,4-триазолов, 2-аминотиазола, 2-аминобензотиазолов, 2-амино-4,5-имидазолдикарбонитрила и 2-аминобензимидазола и происходит исключительно по экзоциклической аминогруппе. Такое направление реакции, вероятно, обусловлено пониженной нуклеофильностью атома азота цикла вследствие введения мезомерно акцепторных заместителей или аннелирования бензольного кольца. Циклизация N-ароильных интермедиатов **53** и **54** в азоло[*a*]-аннелированные хиназолиноны **56-59** происходит при нагревании в высококипящем дифениловом эфире, либо в ацетонитриле в присутствии основания.



43, 50, 49: Y = F, X = H (b), Y = H, X = F (г); 48, 49: R = H (a), CH₃ (б).



Показано, что атом фтора в аннелированных хинолонах **45** (R = F), **46**, **47** и хиназолинонах **49**, **52**, **55-59** легко замещается на остаток циклоалкилимина при кипячении в диметилформамиде, что открывает перспективы введения фармакофорных групп в структуру фторсодержащих бензазинов.

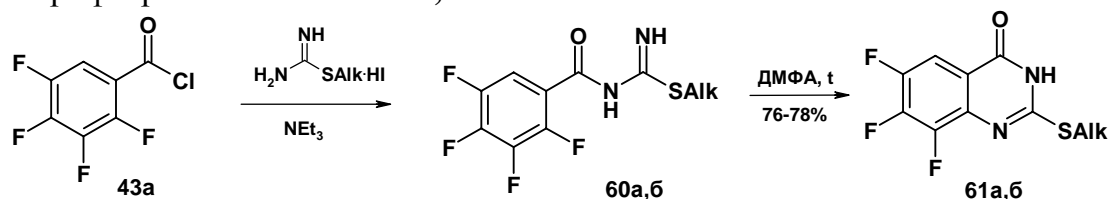


NR^1R^2 = пирролидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 3-метилпиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, этоксикарбонилпиперазин-1-ил, 2,6-диметилморфолин-4-ил.

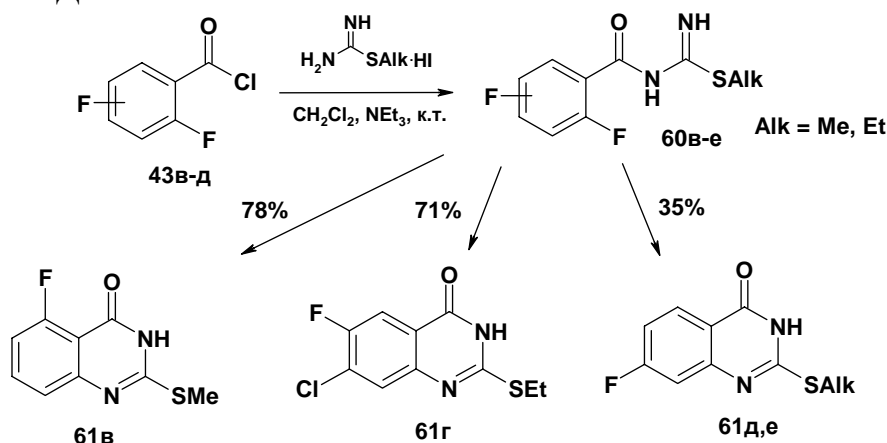
3.2. Фторсодержащие хиназолин-4-оны: несколько синтетических подходов

Ди- и полифторбензоилхлориды представляют собой важные «билдинг-блоки» для построения азааналогов бициклических фторхинолонов – фторсодержащих хиназолин-4-онов.

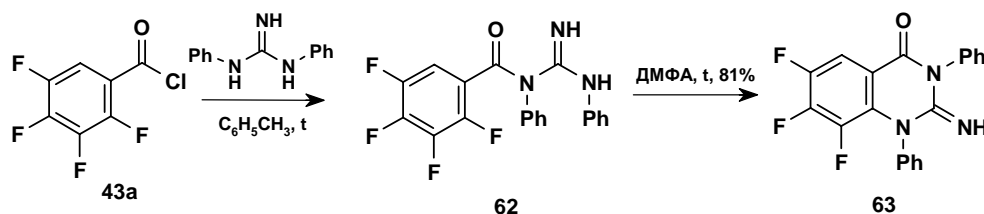
Впервые предложен общий метод синтеза 3*H*-хиназолин-4-онов **61а-е** с различным количеством атомов фтора в бензольном кольце путем взаимодействия хлорангидридов *орто*-фторбензойных кислот **43а,в-д** с *S*-алкилизотиомочевинами в качестве *N,N'*-динуклеофилов. Из тетрафторбензоилхлорида **43а** и *S*-алкилизотиомочевин получены трифторхиназолиноны **61а,б**.

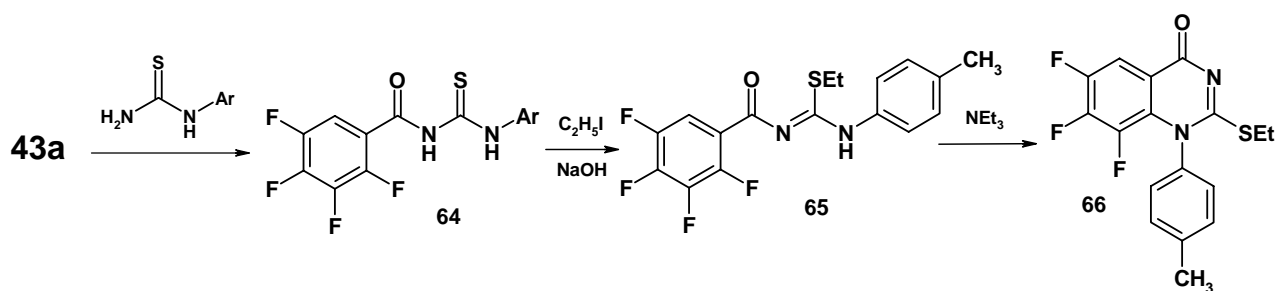


С целью построения монофторированных 4(3*H*)-хиназолинонов **61в-е** *S*-алкилизотиомочевины были вовлечены в реакцию с хлорангидридами 2,6-дифтор-, 2,4-дифтор- и 2,5-дифтор-4-хлорбензойных кислот **43в-д**. *N*-Ароил-*S*-алкилизотиомочевины **60а-е** образуются при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, а циклизация интермедиатов **60а-е** в хиназолиноны **61а-е** реализована при кипячении в ДМФА.



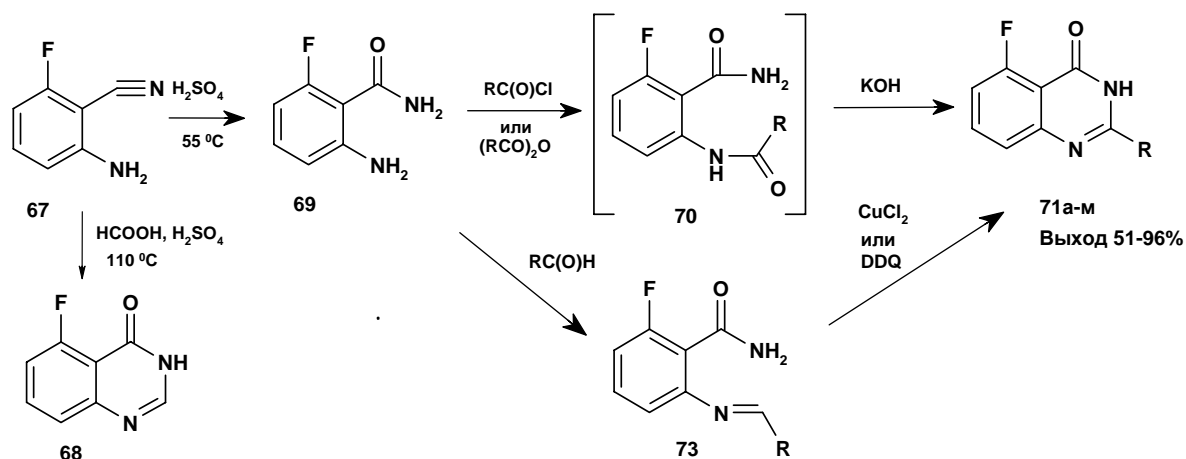
6,7,8-Трифторхиназолиноны **63** и **66**, содержащие фенильные заместители в положениях 1 или 3, могут быть получены циклоконденсацией тетрафторбензоилхлорида **43а** с *N,N'*-дифенилгуанидином или *N*-(*n*-толил)тиомочевинной, соответственно. *S*-Алкилирование тиомочевины **64** осуществлялось с целью исключения альтернативного направления циклизации интермедиата в 1,3-бензотиазин-4-он.



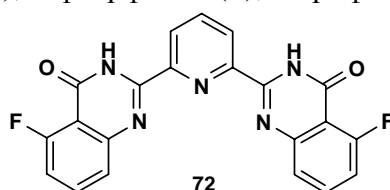


Показана возможность использования 2-амино-6-фторбензонитрила **67** для синтеза 5-фтор-4(3*H*)-хиназолин-4-онов. Так, нагреванием 2-аминонитрила **67** с муравьиной кислотой в присутствии серной кислоты осуществлен простой синтез 5-фторхиназолин-4-она **68**. Гидролиз нитрила 6-фторантралиловой кислоты приводит к образованию 2-амино-6-фторбензамида **69**, использование которого дает возможность широко варьировать заместитель в положении 2 хиназолинонов. Из амида 6-фторантралиловой кислоты **69** получены фторсодержащие 4(3*H*)-хиназолиноны **71а-г**. Превращение осуществляли в кипящем уксусном ангидриде, либо обработкой амида **69** бензоилхлоридом или хлорангидридами никотиновой, изоникотиновой кислот при комнатной температуре в присутствии триэтиламина. Полученные при этом интермедиаты **70** подвергались циклизации при кратковременном кипячении в 5%-ном растворе KOH. Реакция хлорангидрида 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты с 2-аминобензамидом **69** в аналогичных условиях привела к образованию 2,6-бис(5-фтор-1,4-дигидрохиназолин-4-он-2-ил)пиридина **72**, который интересен как потенциальный тридентатный лиганд.

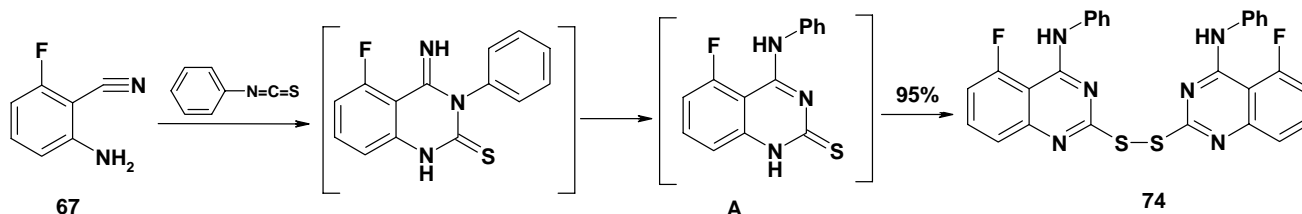
Для расширения набора заместителей во втором положении 5-фторхиназолин-4-онов, в реакцию с 2-амино-6-фторбензамидом введены ароматические и гетероциклические альдегиды. Основания Шиффа **73** были получены взаимодействием амида **69** с альдегидами в кипящем этаноле, далее они подвергались окислительной циклизации в хиназолиноны **71д-м** при нагревании в присутствии CuCl₂ или DDQ.



71: R = CH₃ (а), Ph (б), 4-пиридил (в), 3-пиридил (г), 2-фурил (д), 2-пиридил (е), 2-гидроксифенил (ж), 2-гидрокси-5-нитрофенил (з), 4-метоксифенил (и), 2,4-дигидроксифенил (к), 4-фторфенил (л), 4-трифторметилфенил (м).



Показано, что взаимодействие 2-амино-6-фторбензонитрила **67** с фенилизотиоцианатом при 100 °С в течение 3 часов приводит к образованию дисульфида **74**, структура которого подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис. 5).



Следует отметить, что реакция нефторированного аналога **67** с PhNCS протекает медленнее и останавливается на стадии образования тиона **B**. Сплавлением 6-фторантралиновой кислоты **75** с фенилтиомочевинной при температуре 160-170 °С в течение 1 ч получен 2,2'-дитио-бис(3-фенил-5-фторхиназолин-4-он) **76**. В масс-спектрах дисульфидов **74** и **76** присутствуют пики m/z 537 и m/z 547, соответствующие $[M]^+$, а полосы 440 cm^{-1} и 445 cm^{-1} в ИК спектрах этих соединений могут быть отнесены к колебаниям S-S связи. Синтез хиназолин-2,4-диона **77** осуществлен сплавлением 6-фторантралиновой кислоты **75** с мочевиной.

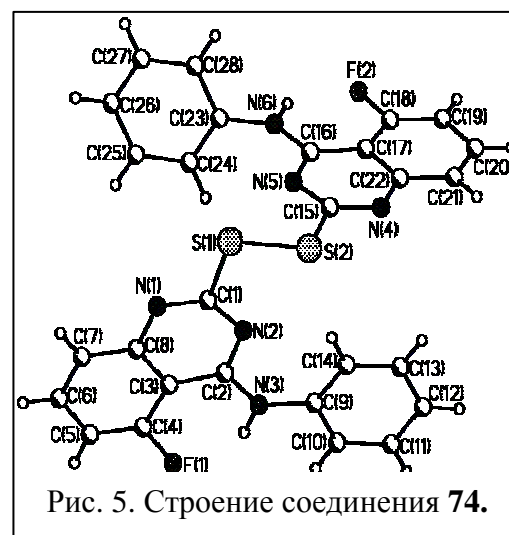
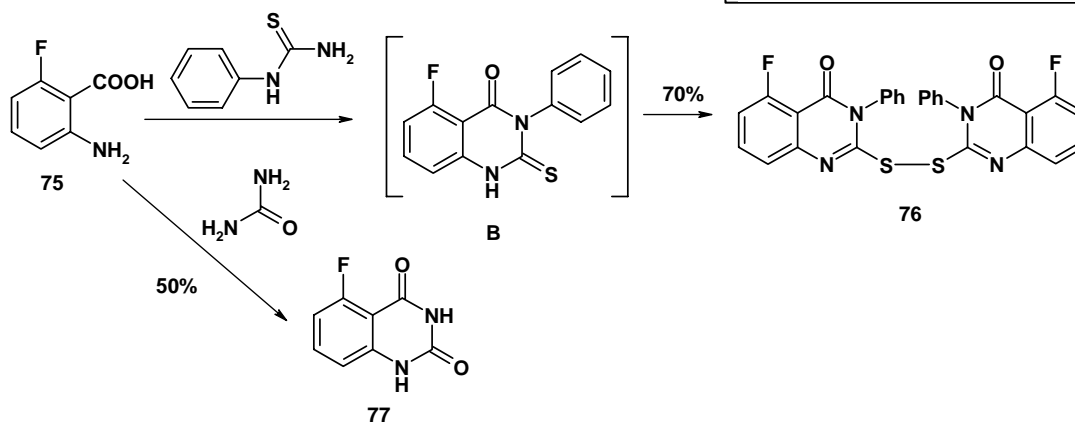


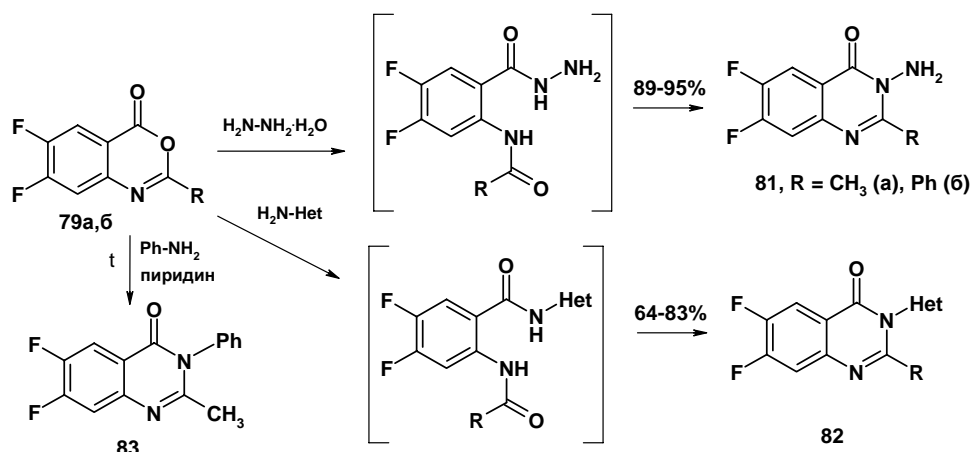
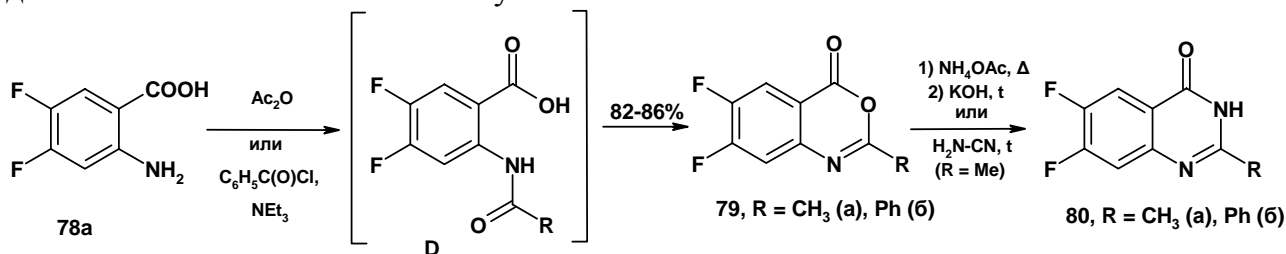
Рис. 5. Строение соединения **74**.



Реализован также синтез ряда новых 6,7-дифторзамещенных хиназолин-4-онов путем трансформации 3,1-бензоксазин-4-онов **79**. Последние получены кипячением дифторантралиновой кислоты **78** с уксусным ангидридом, либо реакцией **78** с бензоилхлоридом в присутствии триэтиламина. Сплавление бензоксазинов **79** с ацетатом аммония с последующим кипячением в растворе КОН ведет к незамещенным по положению 3 6,7-дифтор-3*H*-хиназолин-4-онам **80**. При нагревании бензоксазинона **79a** с цианамидом был выделен хиназолинон **80a** вследствие гидролиза нитрильной группы и декарбоксилирования.

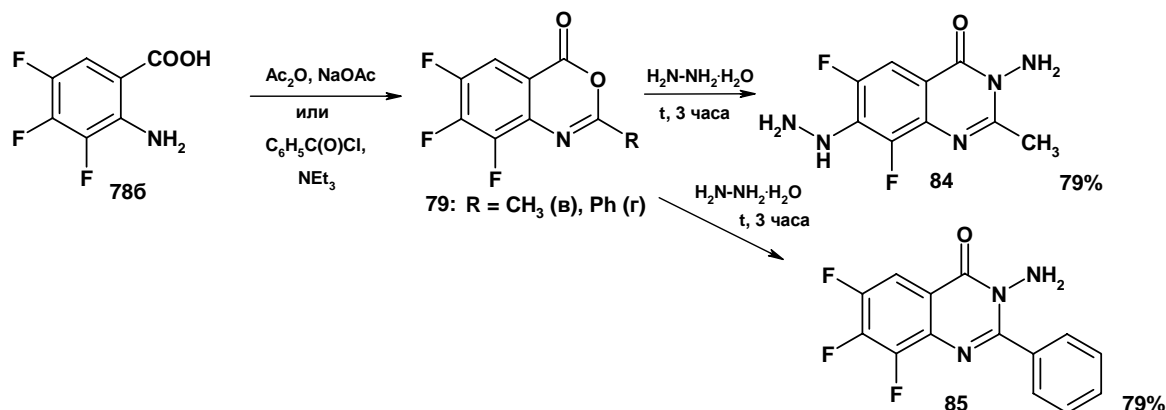
Реакцией бензоксазинов **79a,б** с гидразингидратом в кипящем этаноле получены 3-аминопроизводные 6,7-дифтор-3*H*-хиназолин-4-она **81a,б**. С целью получения хиназолин-4-онов **82**, содержащих в положении 3 гетероциклические фармакофорные заместители, осуществлены реакции бензоксазинов **79a,б** с гетариламинами. Взаимодействие гладко протекает при сплавлении реагентов в течение 20-40 мин, либо при кипячении в ДМФА в течение 1 ч. Введение в реакцию с бензоксазином **79a,б**

более слабых нуклеофилов – 2-аминопиримидинов – не привело к образованию ожидаемых хиназолин-4-онов. Так, при взаимодействии соединения **79a** с 2-амино-4,6-диметил-пиримидином образуется 2-ацетиламино-N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-4,5-дифторбензамид, а в реакции **79a** с 2-аминопиримидином был выделен только исходный бензоксазинокс. Нагревание **79a** с 2-аминопиримидином или анилином в пиридине в течение 6ч позволило получить хиназолиноны **82a** и **83**.



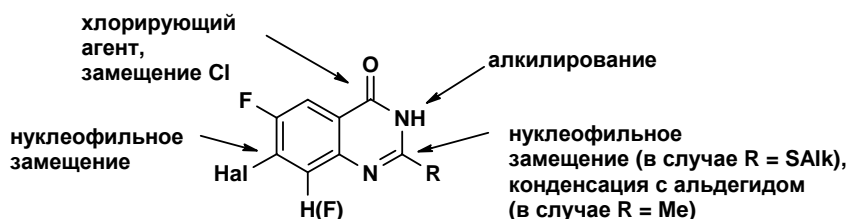
82: R = CH_3 , Het = 2-Пу (**a**), 4,6-диметилпиримидин-2-ил (**б**), 1,2,4-триазол-3-ил (**в**), 5-метилпиразол-3-ил (**г**), тиазол-2-ил (**д**), 5-*t*-бутилизоксазол-3-ил (**е**), R = Ph, Het = 2-Пу (**ж**).

3,4,5-Трифторантраниловая кислота **786**, впервые синтезированная сотрудниками Института катализа СО РАН (г. Новосибирск), была использована для получения бензоксазинонов **79в,г**. Синтез 3-аминохиназолинонов **84**, **85** осуществлен кипячением трифторбензоксазинонов **79в,г** с гидразингидратом.

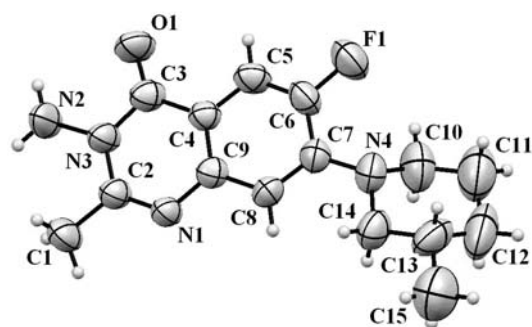
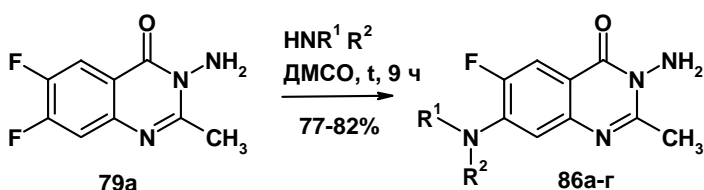


Нужно отметить, что при взаимодействии 2-метил-6,7,8-трифторбензоксазин-4-она **79в** с гидразингидратом наблюдается не только трансформация бензоксазинонового цикла в хиназолиноновый, но и замещение атома фтора бензольного кольца на гидразиногруппу, ведущее к соединению **84**. Для образования незамещенного по положению 8 аналога **84** действием гидразингидрата на **79a** требуется более продолжительное нагревание (10 часов).

3.3. Модификации фторсодержащих хиназолин-4-онов как инструмент создания новых биологически активных веществ и люминесцентных материалов



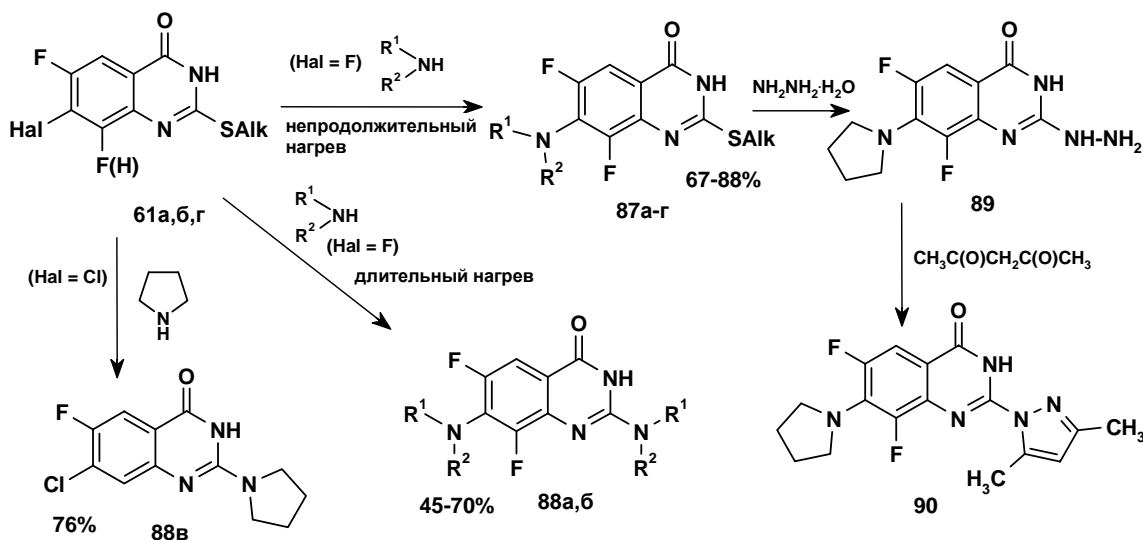
Реакцией нуклеофильного замещения F-7 в 3-аминохиназолиноне **79a** синтезированы 7-циклоалкилимино-3-амино-6-фтор-2-метил-3H-хиназолин-4-оны **86** – аналоги известных ингибиторов ДНК-гиразы. Данные рентгеноструктурного анализа (рис. 6) подтверждают, что замещению подвергается именно атом фтора в положении 7.



86: NR¹R² = 4-метилпиперазин-1-ил (**а**),
3-метилпиперидин-1-ил (**б**), морфолин-4-ил (**в**),
4-этоксикарбонилпиперазин-1-ил (**г**).

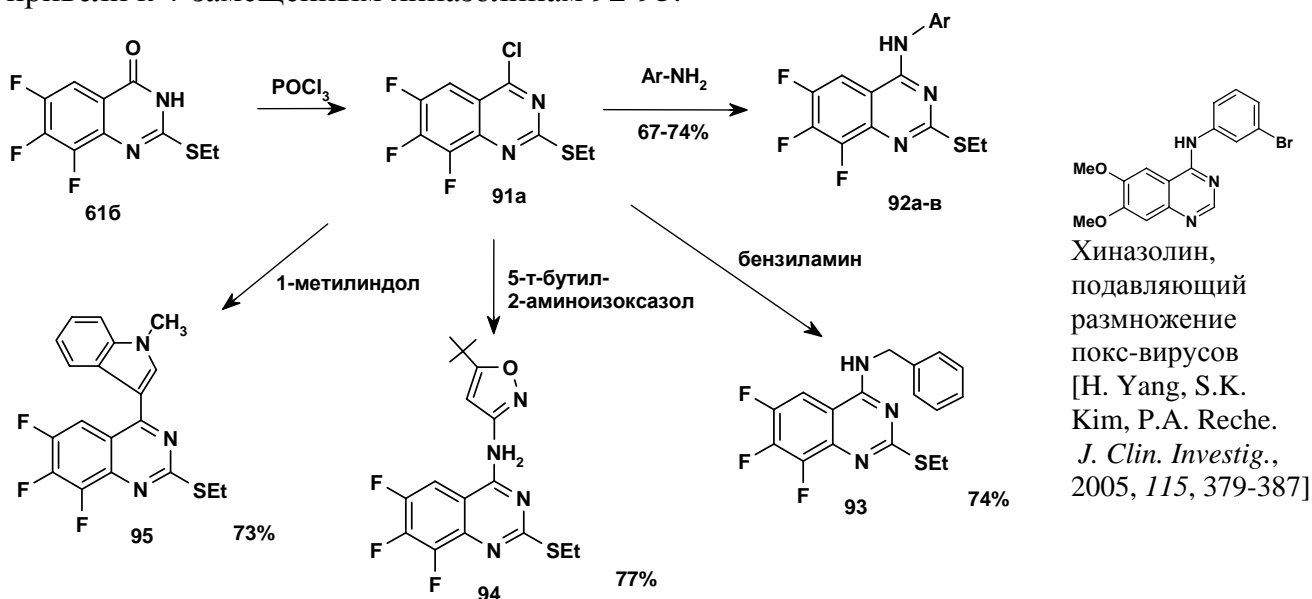
Рис. 6. Структура хиназолинона **86б**.

С целью модификации фторсодержащих хиназолин-4-онов **61a,б,г** изучены их химические свойства. Показано, что реакции нуклеофильного замещения галогена при C-7 и группировки SAlk в положении 2 могут конкурировать друг с другом и, в зависимости от природы нуклеофила и условий процесса, ведут к соединениям **87a-г**, **88a-в**. Гидразин **89** использован для синтеза 2-пирозолилхиназолинона **90**.



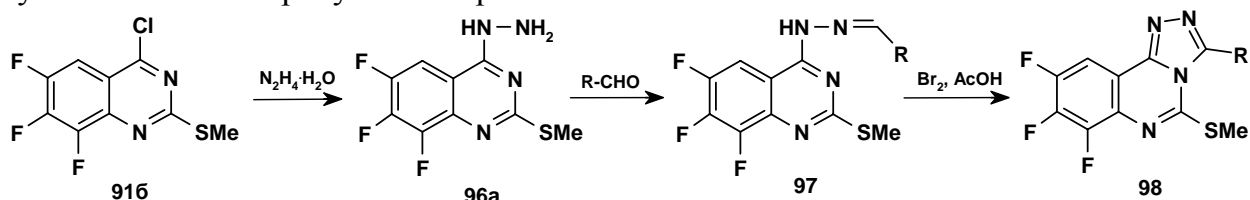
87: NR¹R² = пирролидин-1-ил (**а**), морфолин-4-ил (**б**), 3-(морфолин-4-ил)-1-пропанамин (**в**),
3-метилпиперидин-1-ил (**г**), **88**: NR¹R² = пирролидин-1-ил (**а**), морфолин-4-ил (**б**).

Для получения аналогов 4-ариламинохиназолинов, активных в отношении семейства покс-вирусов, осуществлен синтез производных **92а-в**. Обработка хиначинона **616** хлорокисью фосфора и последующее взаимодействие 4-хлорпроизводного **91а** с арил(гетарил)аминами, бензиламином, 1-метилиндолом и гидразингидратом привели к 4-замещенным хиначинолинам **92-95**.



92: Ar = 2-ClC₆H₄ (**a**), Ph (**б**), 3,4-F₂C₆H₃ (**в**).

Наличие гидразиногруппы в положении 4 соединения **96а** позволяет аннелировать триазольный цикл к [с]-границе хиначинолинового остова. Реакция гидразина **96а** с бензальдегидом или пиридин-2-карбоксальдегидом приводит к гидразонам **97**, которые подвергаются окислительной циклизации в [1,2,4]триазоло[с]-хиначинолины **98** в уксусной кислоте в присутствии брома.

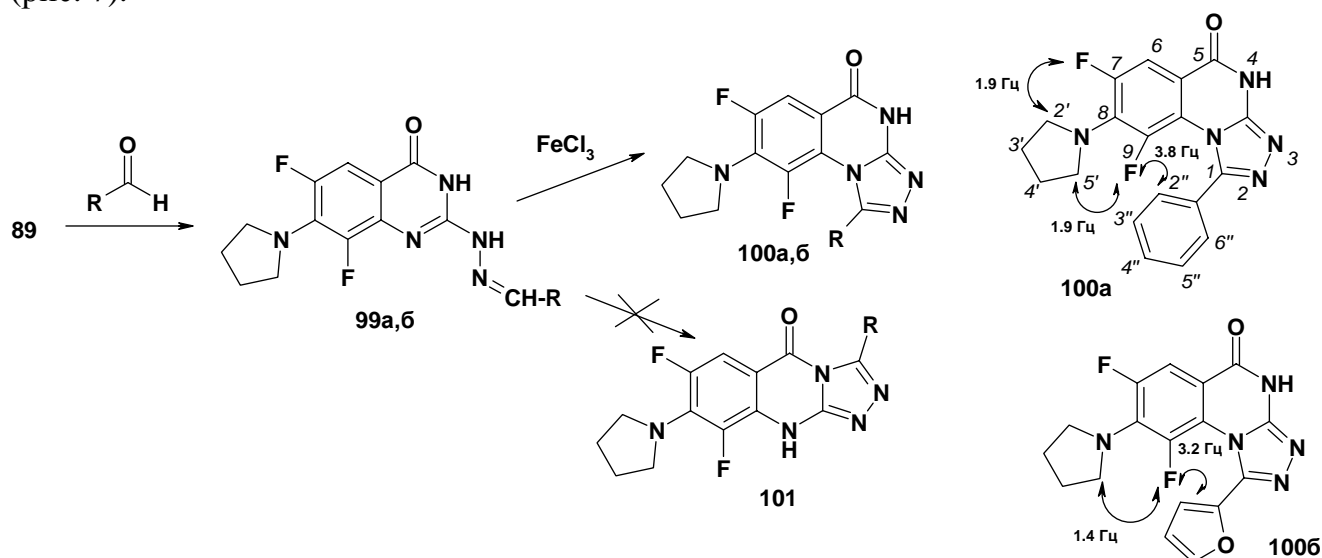


97, 98: R = Ph, 2-пиридил.

Гидразоны **99а,б** получены кипячением **89** с соответствующим альдегидом в этаноле, окислительную циклизацию **99а,б** в триазолохиназолины **100а,б** осуществляли при нагревании в спиртовом растворе хлорида железа^{III}. Сигнал F⁹ в хиначинолинах **100** имеет более сложную мультиплетность (д. д. д. д.), чем сигнал F⁷ (д. д. д.). Это можно объяснить наличием взаимодействий F⁹ не только с F⁷, H⁶ и протоном пирролидинового фрагмента, но и с протоном фенильного или фурильного заместителей в положении 1, что служит доказательством в пользу ангулярной структуры **100**, а не линейной **101**. Нужно отметить, что величина константы спин-спинового взаимодействия F⁹-H^{5'} (1.9 Гц) согласуется с данными, полученными ранее для полициклических фторхинолонов **29, 30**.

Реализован синтез и третьего типа фторсодержащих хиначинолинов, аннелированных по пиримидиновому циклу. N-Замещенные хиначинолины **102** могут быть получены взаимодействием соединения **66г** с йодистым этилом, а также 2-бромэтилметиловым эфиром в присутствии NaOH. В реакции **66г** с 2-бромэтанолом происходит не только N-алкилирование, но и внутримолекулярное нуклеофильное

замещение этилтиогруппы, ведущее к циклической системе 2,3*H*-оксазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-она **103**, что подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 7).



99, 100: R = Ph (а), фуран-2-ил (б).

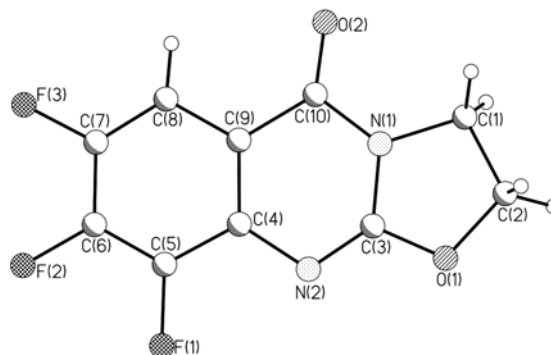
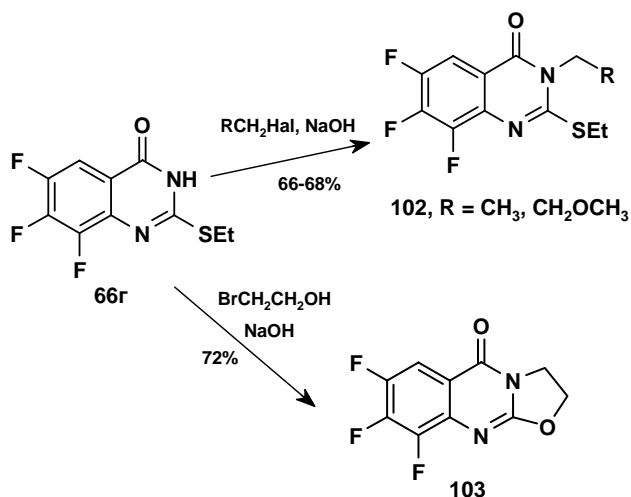
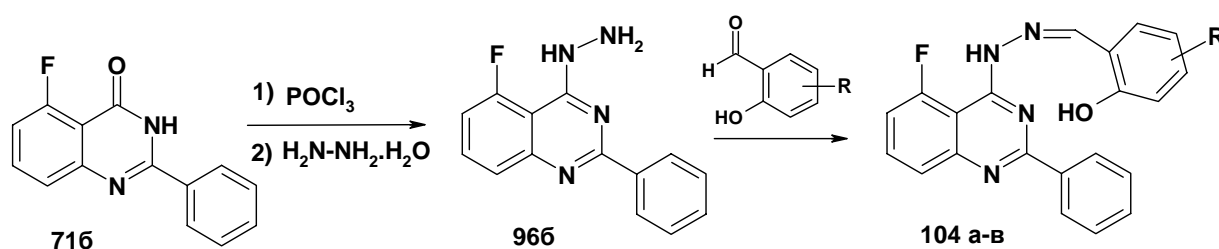
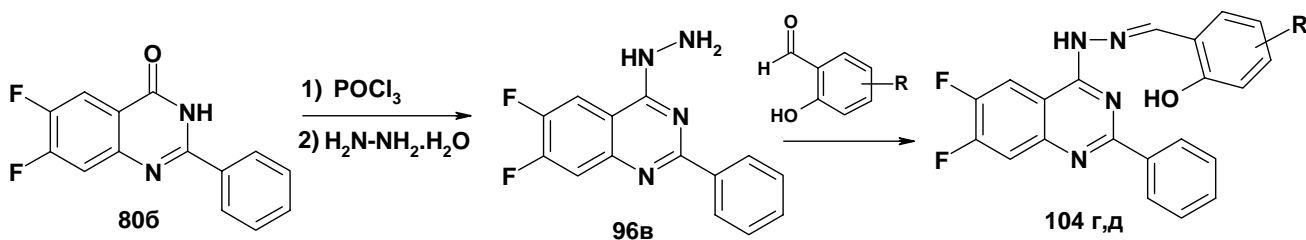


Рис. 7. Структура соединения **103**.

На основе хиназолин-4-онов, содержащих фенильный заместитель в пиримидиновом цикле **716**, **806**, получены соединения, обладающие люминесцентными свойствами. В литературе имеются ограниченные данные о наличии люминесцентных свойств у 2-фенилхиназолинов, содержащих в положении 4 заместитель с длинной цепью сопряжения.

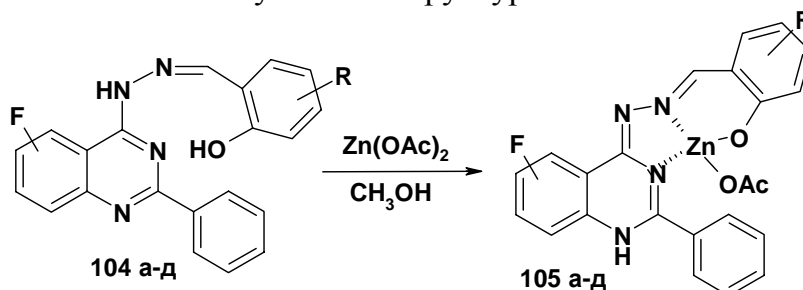
Синтез **104а-в** осуществлен нагреванием 2-фенил-4-гидразинокхинолина **966**, в с производным салицилового альдегида в этаноле. В спектрах ЯМР ^1H лигандов **104а-д** проявляются мультиплеты фторбензольного, фенильного и гидроксифенильного фрагментов, а также синглеты OH и $-\text{CH}=\text{N}-$ групп и дублеты NH.





5-монофторпроизводные **104**: R= H (**a**), 4-ОН (**б**), 3,5-диВr (**в**).
6,7-дифторпроизводные **104**: R = H (**г**), 5-NO₂ (**д**).

Координационные соединения **105а-д** получены взаимодействием гидразонов **104а-д** с ацетатом цинка в метаноле при нагревании. Спектры ЯМР ¹Н комплексов **105а-д** характеризуются мультиплетами ароматических протонов и синглетами СН=N-групп, сигналы ОН отсутствуют, сигналы NH смещаются в слабое поле, в масс-спектрах хелатных соединений **105а-д** проявляется пик [лиганд **104** – 2Н + Zn], данные элементного анализа согласуются со структурой **105**.



Согласно данным РСА, соединение **105в** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе в виде координационного полимера с ацетатными мостиками в форме сольвата с двумя молекулами ДМФА. Атом цинка пентакоординирован, тип координации – искаженная тригональная бипирамида, в которой однозарядный хиназолиновый лиганд занимает обе вершины и один из углов основания. Фенильный заместитель хиназолина развернут относительно плоскости гетероцикла под углом 55.5°. Координационное окружение атома цинка приводится на рис. 8, фрагмент молекулярной упаковки – на рис. 9.

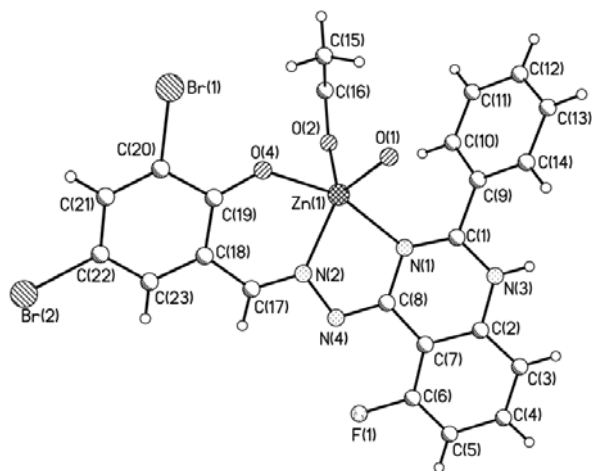


Рис. 8. Координация атома цинка в комплексе **105в**

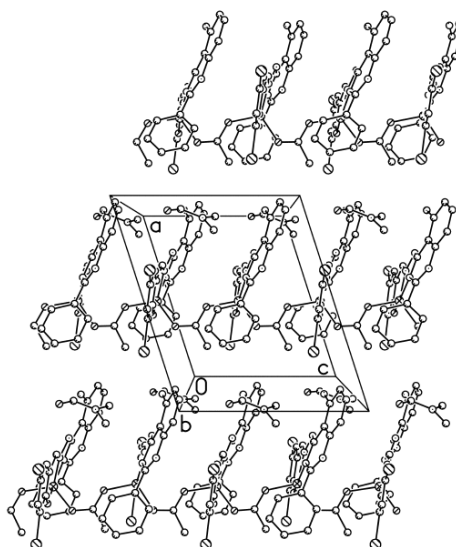


Рис. 9. Фрагмент молекулярной упаковки комплекса **105в**.

Гидразоны **104** и их комплексы **105** в растворе ацетонитрила при комнатной температуре проявляют синюю или зеленую фотолюминесценцию с максимумом испускания в области 465-549 нм. Для гидразонов **104** переход к комплексам Zn(II) **105** приводит к синему сдвигу максимума полосы эмиссии на 3-41 нм (табл. 1). Возможно, механизм люминесценции **104** подобен другим *o*-оксиазометиновым производным, и гипсохромное смещение полосы испускания в комплексах относительно гидразонов обусловлено разрушением при комплексообразовании низкоэнергетических хиноидных форм лигандов. При переходе от лигандов **104** к комплексам **105** значительно снижается величина Стоксова сдвига и увеличивается квантовый выход, вероятно, в результате возрастания жесткости системы при образовании металлокомплекса.

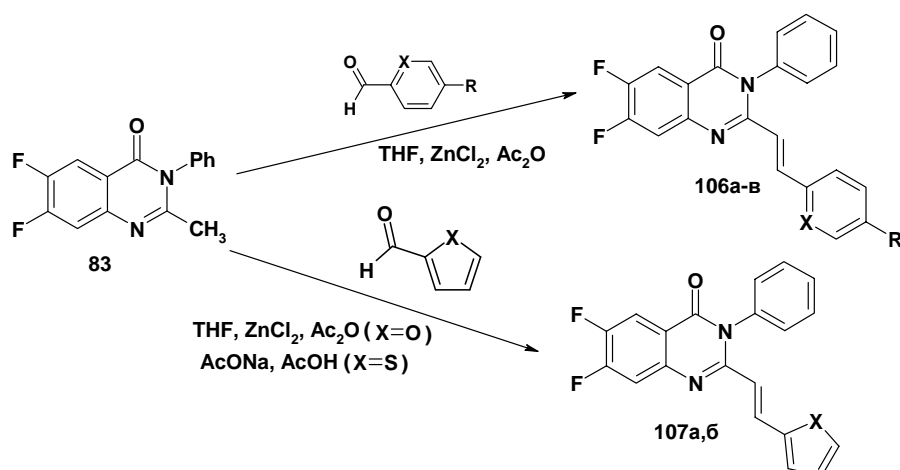
Таблица 1

Данные спектров поглощения и люминесценции соединений **104**, **105** и их нефторированных аналогов в ацетонитриле при 293 К

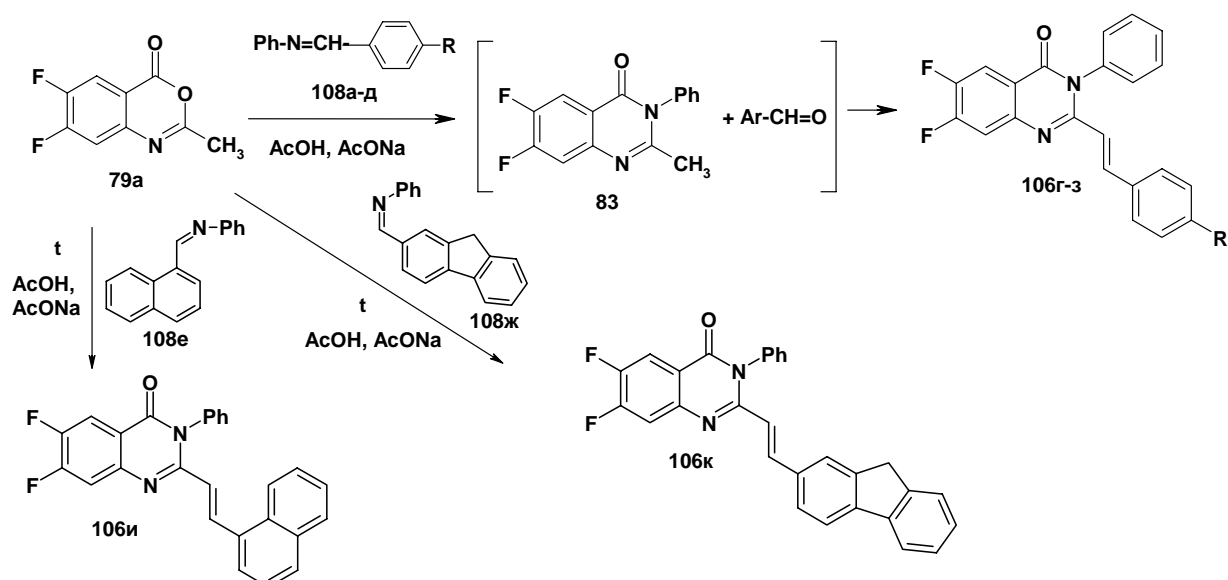
Соед.	Спектр поглощения $\lambda_{\text{макс}}$ (нм)	Спектр фотолюминесценции, $\lambda_{\text{макс}}$ (нм)	Стоксов сдвиг $\Delta\lambda$ (нм)	Квантовый выход	Нефторированный аналог			
					Спектр погл. $\lambda_{\text{макс}}$ (нм)	Спектр ФЛ, $\lambda_{\text{макс}}$ (нм)	$\Delta\lambda$ (нм)	Квантовый выход
104a	372, 354	530	158	0.003	370, 353	492	122	<0.001
105a	443, 418, 399	489	46	0.092	445, 419, 398	489	44	< 0.001
104б	377, 362	490	113	<0.001	375, 360	465	90	<0.001
105б	444, 418, 397	484	40	0.002	444, 418, 397	484	40	0.015
104в	375, 359	537	109	0.003	374, 358	549	175	0.004
105в	462, 433, 413	510	48	0.010	461, 436	508	47	0.027
104г	371, 356	522	151	<0.001	370, 353	492	122	<0.001
105г	448, 422, 401	491	43	0.210	445, 419, 398	489	44	< 0.001
104д	495, 468, 368	512	144	0.004	-	-	-	-
105д	445, 420	485	40	0.025	-	-	-	-

Другой тип соединений, проявляющих люминесцентные свойства, представлен 2-стирилхиназолинонами и их аналогами. Конденсацией **83** с производными бензальдегида либо пиридин-2-карбоксальдегидом при нагревании в тетрагидрофуране в присутствии ZnCl₂ и уксусного ангидрида в течение 6 ч были синтезированы новые *транс*-2-(арил(пиридил)винил)-3*H*-3-фенилхиназолин-4-оны **106а-в**. При использовании фурфурола и тиофен-2-карбальдегида синтезированы 2-(гетарил)винилхиназолиноны **107а,б**, содержащие π -избыточный гетероциклический фрагмент. Для варьирования заместителя в стирильном фрагменте осуществлен хемоселективный синтез хиназолинонов **106г-з** взаимодействием 2-метил-3,1-бензоксазин-4-она **79а** с бензилиденфениламинами **108а-д** в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия. Реализован синтез 3-пиридилных аналогов производных **106**. Взаимодействие хиназолинона **82а** с ароматическими альдегидами при нагревании в уксусной кислоте в

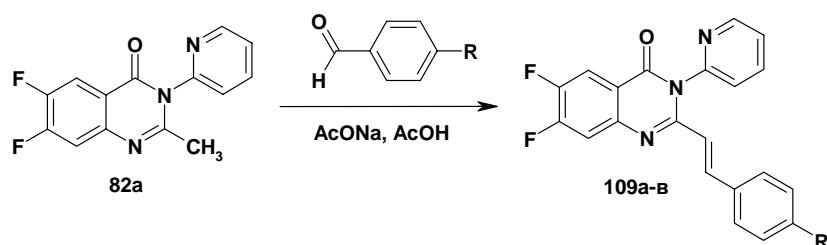
присутствии ацетата натрия оказалось более действенным приемом для получения стирильных производных **109а-в**, чем реакция **79а** с азометинами $\text{Ph-N}=\text{CH-Ar}$.



106: X = CH, R = NO_2 (**а**), X = N, R = H (**б**), X = C-OH, R = H (**в**); **107**: X = O (**а**), S (**б**).



108: R = $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**а**), F (**б**), CH_2CH_3 (**в**), OCH_3 (**г**), H (**д**);
106: R = $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**г**), F (**д**), CH_2CH_3 (**е**), OCH_3 (**ж**), H (**з**).



109: R = H (**а**), OCH_3 (**б**), NO_2 (**в**).

Спектры ЯМР ^1H хиазолинонов **106**, **107**, **109** характеризуются наличием дублетов протонов $\text{CH}=\text{CH}$ фрагмента с КССВ 15.4-15.6 Гц, что свидетельствует о его *транс*-конфигурации, в дополнение к сигналам протонов бензоядра хиазолинового фрагмента, фенильного(пиридинного) и арильного(гетарильного) остатков. 2-Стирилхиазолин-4-оны **106**, **107**, **109** характеризуются наличием в электронных

спектрах ДВПИ в области 330-427 нм (табл. 2). Наличие атомов фтора в хиनाзолиновом фрагменте соединений **106в-к** сопровождается батохромным смещением ДВПИ по сравнению с нефторированными аналогами. При введении в *n*-положение арильного фрагмента сильной электрооакцепторной ($R=NO_2$) или электронодонорной группы ($R=N(CH_3)_2$) ДВПИ батохромно смещается. 2-Стирилхиназолин-4-оны **106**, **107**, **109** обладают фотолюминесценцией в растворе ацетонитрила с максимумом в области 398-524 нм (табл. 2). Увеличение цепи сопряжения за счет варьирования заместителя R приводит к смещению полосы испускания в более длинноволновую область и переходу от синей к зеленой области флуоресценции. Наличие атомов фтора в бензоядре в положениях 6 и 7 оказывает влияние как на положение полосы испускания, так и на интенсивность флуоресценции, повышает растворимость стирилпроизводных в органических растворителях и позволяет проводить дальнейшую модификацию. Наибольший квантовый выход был зафиксирован для производного **107б** (0.004 в ацетонитриле и 0.05 в тетрагидрофуране).

Таблица 2
Данные спектров поглощения и люминесценции соединений **106**, **107**, **109** и их нефторированных аналогов в ацетонитриле при 293 К

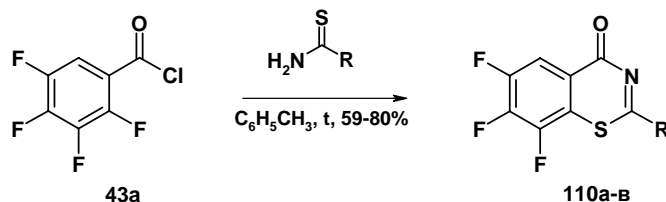
Соед.	Спектр поглощения $\lambda_{\text{макс}}$ (нм)	Спектр фотолюминесценции, $\lambda_{\text{макс}}$ (нм)	Стоксов сдвиг $\Delta\lambda$ (нм)	Нефторированный аналог		
				Спектр погл. $\lambda_{\text{макс}}$ (нм)	Спектр ФЛ, $\lambda_{\text{макс}}$ (нм)	$\Delta\lambda$ (нм)
106а	396	521	125	398	540	142
106б	330	427	97	336	445	109
106в	327	398	71	318	393	75
106г	427	524	97	411	521	110
106д	360	445	85	333	402	69
106е	356	460	104	300	420	120
106ж	384	514	130	330	461	131
106з	380	445	55	340	450	110
106и	352	467	115	351	426	75
106к	323	464	141	360	463	103
107а	352	480	128	310	403	93
107б	351	500	149	350	379	29
109а	347	414	67	334	414	80
109б	347	518	171	347	475	128
109в	347	497	150	372	530	158

Полученные стирилпроизводные являются аналогами стильбена с π -дефицитными гетероциклическими фрагментами, к которым в последнее время наблюдается значительный интерес. Проведенные исследования показывают, что имеется возможность настраивания свойств путем варьирования структуры стирилхинолинонов.

4. Фторсодержащие 1,3-бензотиазин-4-оны

1,3-Бензотиазины – важный класс гетероциклов – тиааналогов хиназолин-4-она; в этом ряду выявлены соединения с различными видами биологической активности. Единственный известный метод построения монофторированных 1,3-бензотиазин-4-онов циклоконденсацией 2-меркапто-4-фторбензойной кислоты с гетероциклическими нитрилами имеет свои ограничения. Полифторсодержащие производные [1,3]бензотиазин-4-онов в литературе до сих пор не описаны, разработка методов синтеза таких соединений представляется актуальной, особенно в связи с недавно обнаруженной способностью бензотиазинов подавлять микобактерии туберкулеза за счет блокирования синтеза арабинана.

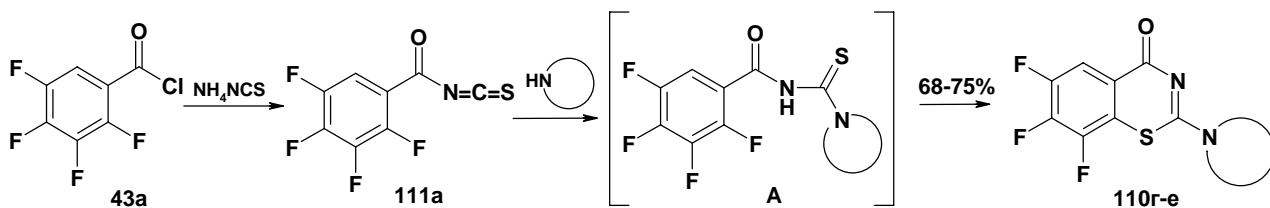
Конденсация фторсодержащих бензоилхлоридов с *S,N*-динуклеофилами открывает путь к 1,3-бензотиазин-4-оном. Действительно, в результате нагревания тетрафторбензоилхлорида **43a** с тиаамидами в толуоле образуются соединения **110a-в**, причем промежуточные *N*-ацилированные производные в этих условиях выделить не удалось.



110: R = 4-Cl-C₆H₄ (**a**), CH₃-C₆H₄ (**б**), 2-пиридил (**в**).

Для расширения возможностей варьирования заместителей в положении 2 фторсодержащих 1,3-бензотиазинов в работе предложено использовать новые фторсинтоны, а именно – *орто*-фторбензоилизотиоцианаты, полученные действием роданистого аммония на *орто*-фторбензоилхлориды.

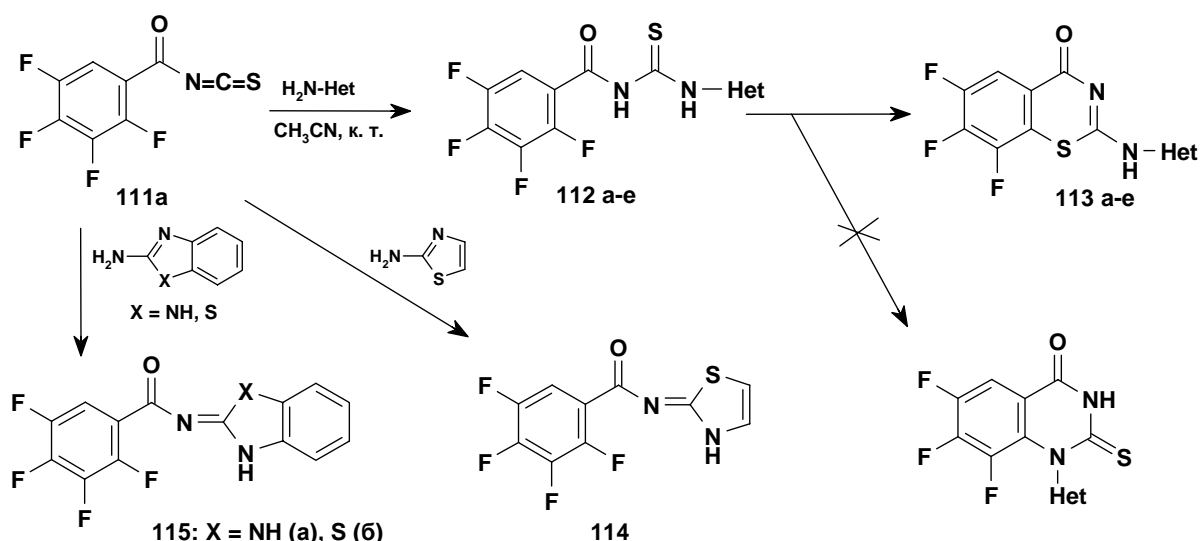
Нагреванием циклоалкилиминов с тетрафторбензоилизотиоцианатом **111a** в присутствии триэтиламина получены 2-циклоалкилимино-1,3-бензотиазин-4-оны **110г-е** без выделения промежуточных тиомочевин **A**.



110: $\bigcirc\text{N}-$ = морфолин-1-ил (**г**), этоксикарбонилпиперазин-4-ил (**д**), гексаметиленмин-1-ил (**е**).

Показано, что присоединение 2-аминопиридинов, 2-аминопиримидинов или 3-аминопиразолов к тетрафторбензоилизотиоцианату **111a** протекает гладко в ацетонитриле при комнатной температуре с образованием соединений **112a-е**.

N-(Гетарил)тиомочевины **112** подвергаются внутримолекулярной циклизации в 1,3-бензотиазин-4-оны **113** при кипячении в толуоле в присутствии триэтиламина или при кратковременном нагревании реагентов в ДМСО (табл. 3).

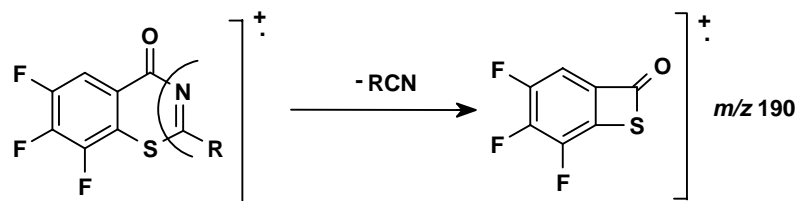


112, 113: Het = пиридин-2-ил (а), 6-метилпиридин-2-ил (б), пиримидин-2-ил (в), 4,6-диметилпиримидин-2-ил (г), 5-метилпиразол-3-ил (д), 5-фенилпиразол-3-ил (е).

Таблица 3
Условия циклизации тиомочевин **112** в бензотиазиноны **113**

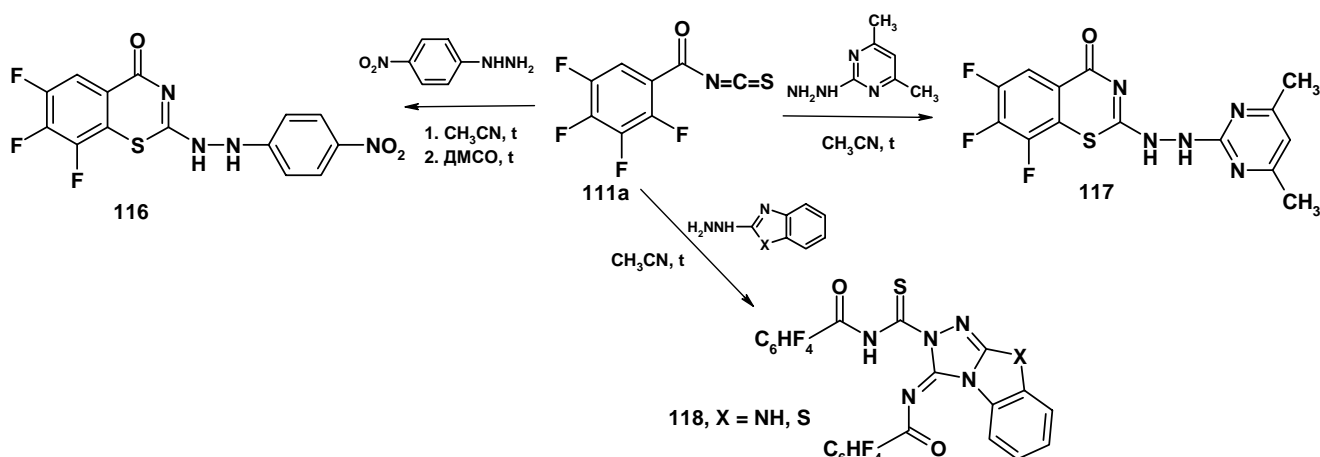
Реакция циклизации	Het	Условия циклизации	Выход, %
108а → 109а	Пиридин-2-ил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$, NEt_3 , t, 3 ч	61
		ДМСО, t, 3 мин	90
108б → 109б	6-Метилпиридин-2-ил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$, NEt_3 , t, 3 ч	70
		ДМСО, t, 3 мин	87
108в → 109в	Пиримидин-2-ил	ДМСО, t, 3 мин	89
108г → 109г	4,6-Диметилпиримидин-2-ил	ДМСО, t, 3 мин	85
108д → 109д	5-Метилпиразол-3-ил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$, NEt_3 , t, 6 ч	66
108е → 109е	5-Фенилпиразол-3-ил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$, NEt_3 , t, 6 ч	66

Следует отметить, что циклизация N-(тетрафторбензоил)-N'-арилтиомочевин **62** может происходить по двум направлениям – с замыканием тиазинового и пиримидинового циклов, то есть с образованием смеси бензотиазинонов и хиназолинонов. В пользу замыкания тиазинового цикла при циклизации N-(тетрафторбензоил)-N'-гетарилтиомочевин **112** свидетельствует наличие в масс-спектрах соединений **113** максимального по интенсивности пика, обусловленного распадом молекулярного иона путем элиминирования молекулы RCN:

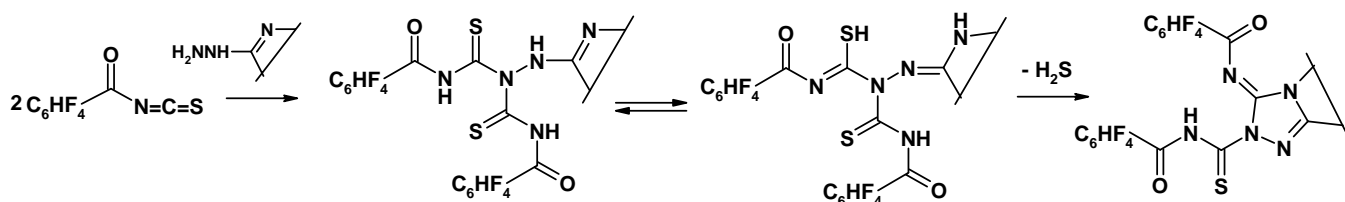


По-иному протекает взаимодействие тетрафторбензоилизотиоцианата **111а** с 2-аминотиазолом и 2-аминобензазолами, ведущее не к тиомочевинам, а к бензамидам **114** и **115** в результате замещения группы NCS. Присоединение *para*-нитрофенилгидразина к тетрафторбензоилизотиоцианату **111а** дает тиосемикарбазид, циклизацию которого в бензотиазинон **116** проводили в кипящем диметилсульфоксиде, а нагревание изотиоцианата **111а** с 4,6-диметил-2-гидразинопиримидином в кипящем ацетонитриле привело к фторсодержащему 1,3-бензотиазин-4-ону **117**. 2-

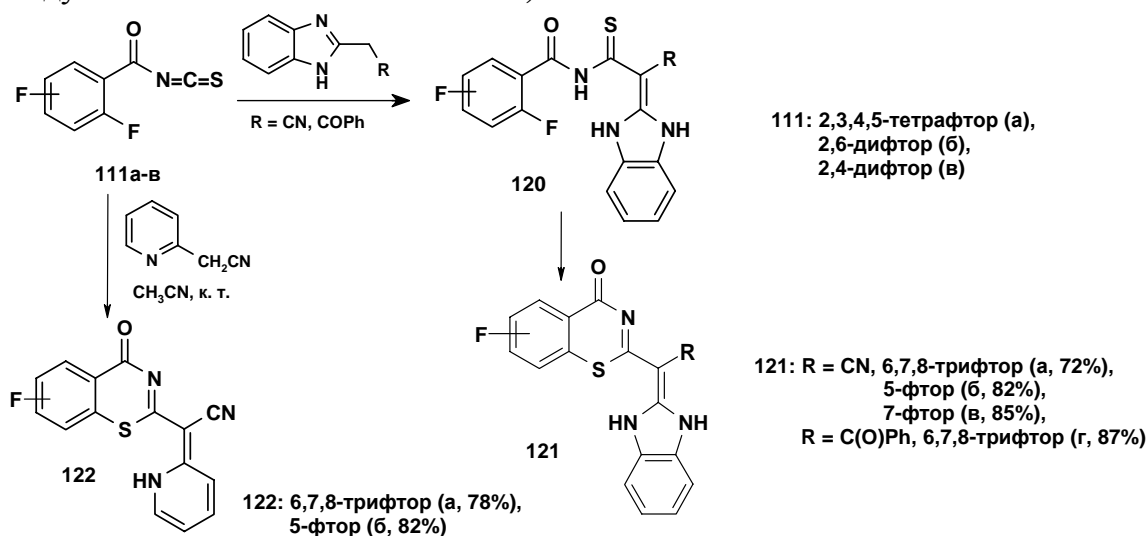
Бензазолилгидразины при взаимодействии с тетрафторбензоилизотиоцианатом ведут себя по-иному, трансформируясь в аннелированные триазолы **118**.



Образование соединений **118** протекает, вероятно, путем присоединения концевой H_2N -группы гидразина к $\text{N}=\text{C}$ связям двух молекул изотиоцианата с последующей конденсацией, сопровождающейся выделением H_2S :



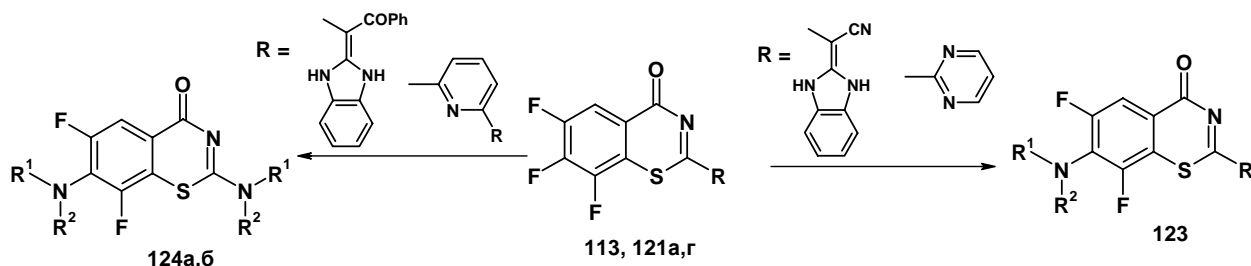
Реакции фторсодержащих бензоилизотиоцианатов **111а-в** с С-нуклеофилами, такими как 2-цианометил- или 2-бензоилметилзамещенные бензимидазолы протекает в мягких условиях (ацетонитрил, 20°C), однако приводит к образованию смеси продуктов присоединения и циклизации **120** и **121**. Нагревание полученной смеси в толуоле в присутствии триэтиламина оказалось действенным приемом для получения индивидуальных бензотиазинонов **121а,г**.



Взаимодействие изотиоцианатов 2,6- и 2,4-дифторбензойных кислот **116,в** с 2-цианометилбензимидазолом приводит исключительно к продуктам присоединения **120**, циклизация которых в бензотиазиноны **121б,в** также была реализована при на-

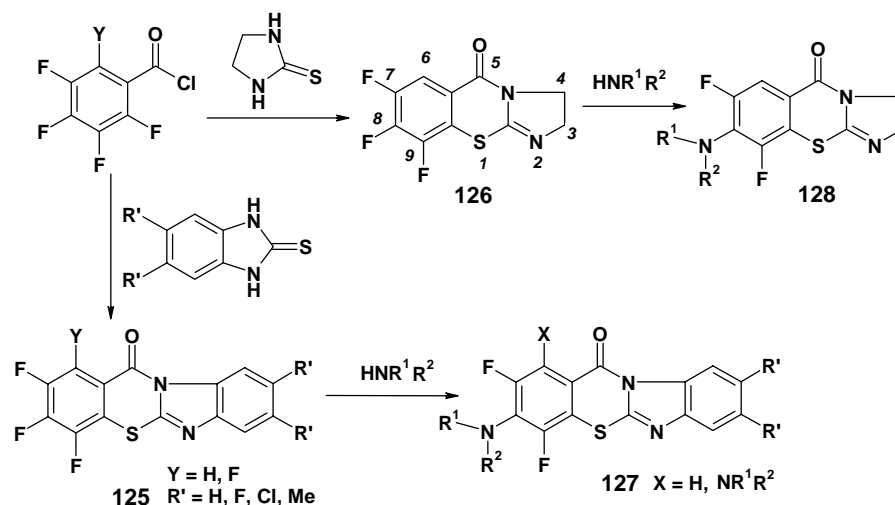
гревании в толуоле в присутствии основания. Более легко (при комнатной температуре) протекает реакция тетрафтор- и 2,6-дифторбензоилизотиоционатов **111a,б** с 2-цианометилпиридином, ведущая к образованию бензотиазинов **122**.

Установлено, что в реакциях 6,7,8-трифторбензотиазинов **113** и **121a,г** с морфолином или этоксикарбонилпиперазином в кипящем ДМФА замещению на остаток амина подвергается не только атом фтора при С-7, но и группировка при С-2, что дает 7- или 2,7-бис(циклоалкилимино)бензотиазины **123** и **124**, соответственно.



123, 124: NR¹R² = морфолин-4-ил, этоксикарбонилпиперазин-1-ил.

С целью получения [b]-аннелированных фторсодержащих бензотиазинов осуществлена реакция хлорангидридов **43a,б** с азолилтионами в толуоле в течение 2-3 ч. Тетрациклические производные **125** образуются с выходами 67-94%, причем промежуточные N-ацилированные бензимидазолтионы не были выделены. Строение **125** установлено на основании данных спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F, масс-спектров и РСА (рис. 10). В результате реакции **43a** с 2-имидазолидинтионом в пиридине при 80 °С в течение 40 мин был получен имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазин-5-он **126** с выходом 67%.



Реакцию аминирования [b]-аннелированных фторсодержащих бензотиазинов проводили в кипящем диметилформамиде или пиридине в течение 4-5 ч, в случае трифторпроизводных **125** (Y = H) были получены продукты замещения фтора при С³ **127** с выходами 56-91%. В аналогичной реакции тетрафторзамещенных производных **125** (Y = F) происходит замещение двух атомов F¹ и F³ на остатки аминов. При нагревании производного **126** с циклоалкилиминами в диметилформамиде в течение 4-5 ч происходит замещение атома F⁸ на остаток амина.

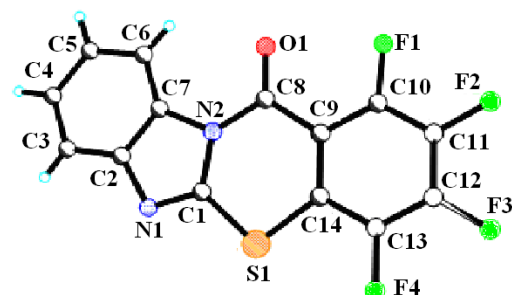


Рис. 10. Строение бензотиазина **125** (Y = F, R' = H).

5. Результаты биологических испытаний

Антибактериальная² активность. В ряду трициклических фторхинолонов **4**, **7**, **8** наиболее высокую антибактериальную активность проявляет кислота **8** (R = Ph, NR¹R² = пирролидин): МПК в отношении *Bacillus subtilis* ATCC 6633 и *Staphylococcus aureus* 209 P составила 1 мкг/мл, в отношении *Bacillus pumilus* NCTC 8241 - 2 мкг/мл. Среди трициклических фторхинолонов **16**, **18** наиболее высокую антибактериальную активность проявляет кислота **16** (R = Z = пирролидин-1-ил): МПК в отношении *Bacillus subtilis* ATCC 6633 и *Staphylococcus aureus* 209 P составила 1 мкг/мл, в отношении *Staphylococcus aureus* 209 P - 4 мкг/мл.

Туберкулостатическая активность. В ряду трициклических фторхинолонов **4**, **7**, **8**, **14** наибольшей туберкулостатической активностью обладают кислоты **7** (R = 3-NO₂C₆H₄) и **14** (Y = H, R = пирролидин-1-ил): МИК в отношении *Micobacterium tuberculosis* H₃₇R_V составила 0.2 мкг/мл³. МИК фторхинолонов **8** (R = C₆H₅, NR¹R² = морфолин-4-ил) и **16** (R = NR¹R² = пирролидин-1-ил) в отношении *Micobacterium tuberculosis* H₃₇R_V составила 0.78 мкг/мл⁴.

Минимальная ингибирующая концентрация производных фторсодержащих хи-назолинов **66**, **76**, **81**, **83**, **90**, **92** и фторсодержащих бензотиазинов **110**, **113**, **121** в отношении лабораторного штамма *Micobacterium tuberculosis* H₃₇R составила 0.36 мкг/мл [препарат сравнения - изониазид (МИК 0.15 мкг/мл)]. Для [b]-аннелированного производного бензотиазинона **128** (NR¹R² = морфолин) значение МИК составило 0.1 мкг/мл³. МИК бензотиазинона **110a** в отношении штамма H₃₇R_V-SA-luxAB составила 3.7 мкг/мл [препарат сравнения – рифамипцин (МИК 8.26 мкг/мл)]⁵. Полученные данные свидетельствуют о перспективности поиска в ряду синтезированных фторсодержащих бензазинов препаратов, активных к изониазидо-устойчивым штаммам микобактерий.

Противоопухолевая⁶ активность. Для фторсодержащих производных 1,3,4-тиадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолон-6-карбоновых кислот **13**, **14** изучена активность на культурах 60 линий раковых клеток девяти групп, таких как лейкемия, рак легких, рак толстого кишечника, рак CNS, меланома, рак яичников, рак почек, рак предстательной железы, рак молочной железы (рис. 11).

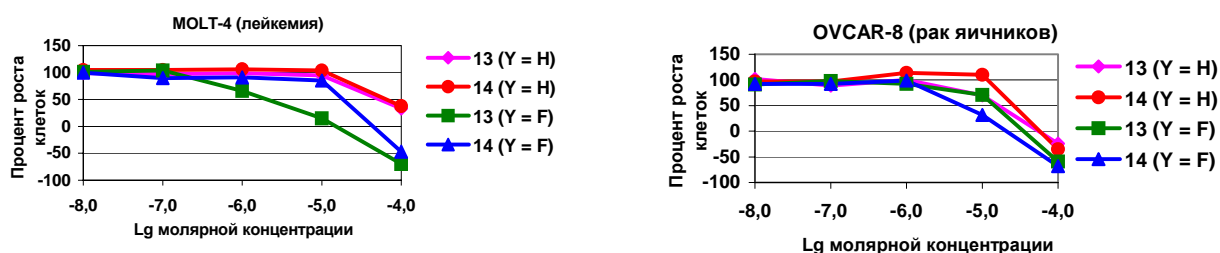


Рис. 11. Кривые подавления роста клеток для тиадиазинохинолонов **13**, **14** (R = пирролидин-1-ил).

² Испытания проводились в Центре военно-технических проблем биологической защиты (г. Екатеринбург).

³ Испытания проводились в НИИ «Фтизиопульмонология» Минздрава РФ (Екатеринбург).

⁴ Испытания проводились в Национальном Институте аллергии и инфекционных заболеваний (Алабама, США).

⁵ Испытания проводились в Институте туберкулезных исследований Иллинойского Университета (США).

⁶ Исследования проводились в Национальном Институте рака (г. Бетесда, штат Мэриленд, США).

Соединение **13** (Y = F, R = пирролидин-1-ил) было отобрано на испытания *in vivo* методом полых волокон. Балл IP (внутрибрюшинное введение) составил 4, балл SC (подкожное введение) составил 2⁷.

В ряду фторсодержащих производных бензазолотриазино[*i,j*]-аннелированных хинолон-6-карбоновых кислот **30** и эфиров **29**, наибольшее противоопухолевое действие оказывает хинолонопроизводное **30** (Y = R = F), что наглядно демонстрируют кривые подавления роста клеток (рис. 12).

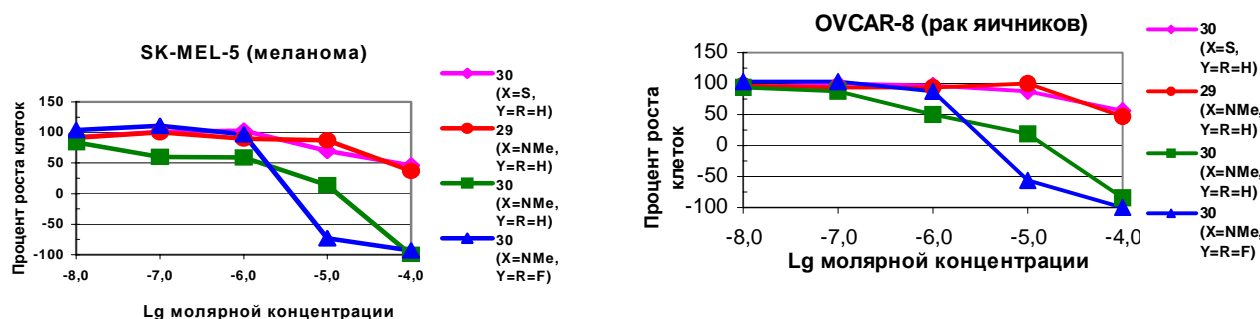


Рис. 12. Кривые подавления роста клеток для пентациклических производных **29**, **30**.

Соединение **30** (Y = R = F) было отобрано на испытания *in vivo* методом полых волокон. Балл IP (внутрибрюшинное введение) составил 10, балл SC (подкожное введение) составил 2. Пентациклический фторхинолон **30** (Y = R = F) прошел вторую стадию испытаний *in vivo* – метод ксенографической модели (линии клеток OVCAR-3 и др.), наблюдалось снижение роста твердой опухоли по сравнению с контрольными животными, не получавшими раствор хинолона.

Были протестированы бензимидазо[1,2-*a*]пиразоло-[1,5-*c*]хиназолины **37** и **38**. Концентрации, при которых происходит ингибирование роста клеток на 50% (GI50) и гибель 50% клеток (LC50), имеют наименьшие значения в случае **37м** и **38**. В ряду соединений **37** увеличение количества атомов фтора в бензольных фрагментах, а также замещение атома фтора в положении 6 соединения **37л** на остаток 1-метилпиперазина приводит к возрастанию противоопухолевой активности (рис. 13). Имеющие фармакофорную группу соединения **38а,б** превосходят незамещенные **37**. При концентрации 1 мг/мл соединение **38а** превосходит адриамицин в отношении некоторых линий клеток (рис. 14)⁸.

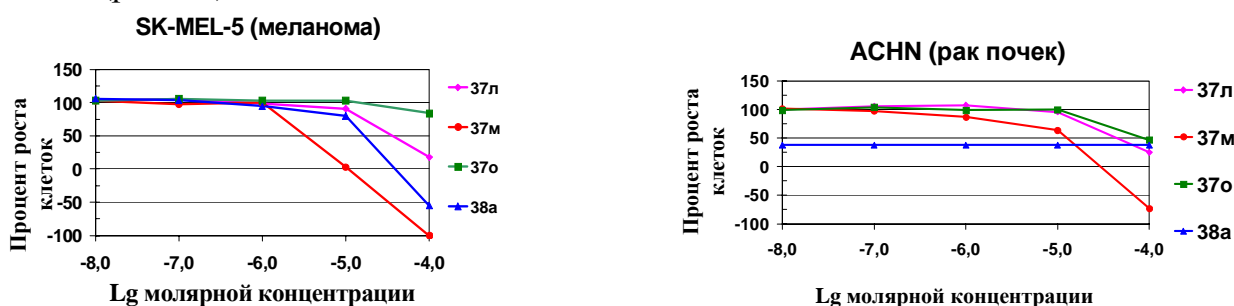


Рис. 13. Кривые подавления роста клеток для производных **37**, **38а** (данные Национального института Рака США).

⁷ Протестировано 12 линий раковых клеток человека, значение 2 балла приписывается каждой дозе соединения, которая приводит к снижению жизнеспособной массы на 50% или более.

⁸ Испытания проводились в Исследовательском Технологическом Институте Samsung (Корея).

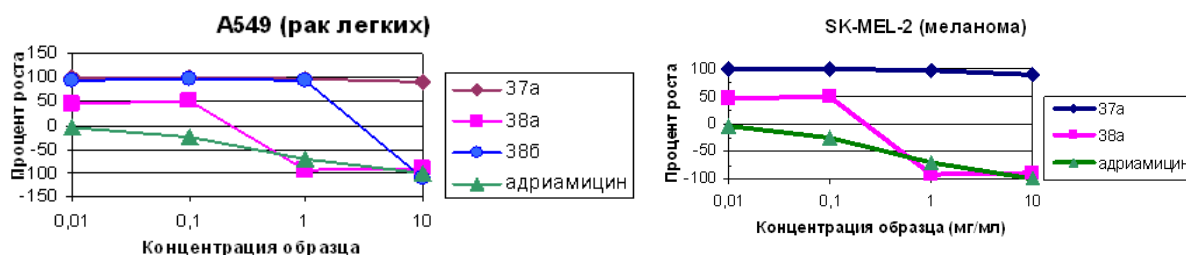


Рис. 14. Кривые подавления роста клеток для производных **37**, **38a** (данные Samsung)

Противовирусная⁹ активность 4-ариламинохиназолинов в отношении семейства покс-вирусов представлена в табл. 4.

Таблица 4
Цитотоксическая и противовирусная активность
2-этилтио-4-анилино-6,7,8-трифторхиназолинов **92a-в**

Соединение	Ar	Ортопоксвирусы	TC ₅₀ , МКГ/МЛ	IC ₅₀ , МКГ/МЛ	IS
92a	2-ClC ₆ H ₄	осповакцина	>100	1.44	>69.4
		оспа обезьян		0.15	>666.7
		экстромелия		1.49	>67.1
92б	Ph	осповакцина	>100	0.05	>2000
		оспа обезьян		<0.05	>2000
		экстромелия		0.05	>2000
92в	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	осповакцина	7,69	0.09	85.4
		оспа обезьян		<0.05	>153.8
		экстромелия		0.11	69.9

6. Выводы

1. Создана единая платформа синтеза широкого ряда фторхинолонов, их конденсированных производных и гетероаналогов ряда хинолонов и бензотиазинов на основе доступных фторароматических кислот. Выполнено исследование химических свойств и определены возможные направления применения новых фторсодержащих бензотиазинов в медицине и технике.

2. Разработаны новые эффективные подходы к три- и пентациклическим $[i,j]$ -аннелированным фторхинолонам, в том числе аналогам офлоксацина, основанные на внутримолекулярных циклизациях 2-полифторбензоилакрилатов, содержащих в положении C³ замещенные гидразиновые фрагменты. Получены новые 1,2,4-триазино- и 1,3,4-тиа(окса)диазинохинолоны, а также производные новой пентациклической системы бензаоло[2',3':3,4]-1,2,4-триазино[5,6,1- i,j]хинолина. Изучено строение полициклических производных и показаны особенности реакций замещения атомов фтора.

3. Определены новые пути синтеза фторсодержащих бензотиазинов - хинолонов, хинолинонов и бензотиазинонов, основанные на конденсации *орто*-фторбензоилхлоридов с *C,N*-, *N,N'*- и *N,S*-бифункциональными нуклеофилами. Установлено, что направление конкурентных циклизаций определяется природой динуклеофила. Найдены условия получения как полициклических фторсодержащих производных (ими-

⁹ Исследования проводились в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор» (г. Новосибирск).

дазо[*a*]- и пиридо[*a*]-аннелированных хинолонов, имидазо[*a*]-, тиазоло[*a*]-, триазоло[*a*]- и [пиридо[*a*]хиназолинонов, а также ангулярно [a]- и линейно [b]-сочлененных пиразолохиназолинонов, так и бициклических структур (2-алкилтио-3H-хиназолин-4-онов).

4. Впервые в синтезе фторсодержащих гетероциклов применены *орто*-фторбензоилизотиоцианаты. Показано, что присоединение *N*- и *C*-нуклеофилов к *орто*-фторбензоилизотиоцианатам с последующей циклизацией образующихся тиомочевин является новым методом синтеза производных 1,3-бензотиазин-4-она. Изучены конкурентные направления циклизаций фторсодержащих тиомочевин.

5. Показаны перспективы использования фторсодержащих антралиловых кислот, их нитрилов и амидов для построения широкого ряда фторхиназолин-4-онов.

6. Выявлены фторсодержащие полициклические хинолоны, а также производные 1,3-бензотиазин-4-она, проявляющие противоопухолевую, антибактериальную и туберкулостатическую активность. Показаны направления модификации фторхиназолинов с образованием соединений, обладающих противовирусной активностью и люминесцентными свойствами.

Список основных публикаций по теме диссертации

Монографии

1. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. Фторсодержащие азины и бензазины. Екатеринбург: Издательство УрО РАН. **2011**, 457 с.

Обзоры

2. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, Т.В. Трашахова, В.Н. Чарушин. Азиниларилэтены: синтез, фотофизические и фотохимические свойства. *Успехи химии*. **2011**, т. 80 (11), с. 1166-1184.
3. E.V. Nosova, G.N. Lipunova, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin. Fluorinated azines and benzazines containing oxygen or sulfur atoms. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2010**, vol. 131(12), p. 1267-1288.
4. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие хиназолины, их окса- и тиааналоги: синтез и биологическая активность. *Успехи химии*. **2009**, т. 78(5), с. 421-441.
5. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, В.Н. Чарушин. Металлокомплексы фторхинолон-карбоновых кислот. *Российский химический журнал*, **2009**, т. 53, вып. 1, с. 74-85.
6. А.А. Лаева, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Фторарены в синтезе бензоаннелированных азаетероциклов. *Известия Академии наук, серия химическая*. **2008**, № 5, с. 931-966.
7. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие производные конденсированных хинолинов и родственных систем: синтез и биологическая активность. В кн. "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Хинолины: химия и биологическая активность", под ред. Карцева В.Г., М.: ICSPF, **2007**, т. 6, с. 195-234.
8. E.V. Nosova, N.N. Mochul'skaya, S.K. Kotovskaya, G.N. Lipunova, V.N. Charushin. Fluorinated benzazoles and benzazines. *Heteroatom Chemistry*. **2006**, vol. 17(6), p. 579-594.

9. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Циклизации 2-галогенобензоил-хлоридов с динуклеофилами – удобный метод построения конденсированных гетероциклов. *Известия АН, серия химическая*. **2004**, № 6, с. 1091-1105.
10. Г.А. Мокрушина, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Полициклические фторхинолоны. *Журнал органической химии*. **1999**, т. 35(10), с. 1447-1463.

Статьи в зарубежных журналах:

11. E.V. Nosova, T.V. Stupina, G.N. Lipunova, M.S. Valova, P.A. Slepukhin, V.N. Charushin. 3-Phenyl/pyridyl-derivatives of *trans*-2-(aryl/hetaryl)vinyl-3H-quinazolin-4-ones: synthesis and fluorescent properties. *International Journal of Organic Chemistry*. **2012**, vol. 2 (1), p. 56-62.
12. A.A. Layeva, E.V. Nosova, G.N. Lipunova, T.V. Trashakhova, V.N. Charushin. A new approach to fluorinated 4(3H)-quinazolinones. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2007**, vol. 128(6), p. 748-754.
13. V.N. Charushin, E.V. Nosova, G.L. Lipunova, M.I. Kodess. Fused fluoroquinolones: synthesis and ¹H and ¹⁹F NMR studies. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2001**, vol. 110, p. 25-30.
14. E. Tsoi, V.N. Charushin, E.V. Nosova, G.N. Lipunova, A.V. Tkachev. A novel [3+2]annulation approach to [a]-condensed fluoroquinolones: synthesis of fluorinated derivatives of 5-oxo-1,2,3,3a,4,5-hexahydropyrrolo[1,2-a]quinolones. *Mendeleev Communications*. **2001**, № 2, p. 53-54.
15. V.N. Charushin, G.N. Lipunova, E.V. Nosova, L.P. Sidorova, O.M. Chasovskikh. 1,3,4-Oxa(thia)diazino[6,5,4-*i,j*]quinoline: novel heterocyclic systems. *Mendeleev Communications*. **1998**, № 4, p. 131-133.
16. G.N. Lipunova, G.A. Mokrushina, E.V. Nosova, L.I. Rusinova, V.N. Charushin. Novel pentacyclic fluoroquinolones. *Mendeleev Communications*. **1997**, № 3, p. 109-110.
17. G.N. Lipunova, G.A. Mokrushina, E.V. Granovskaya (Nosova), O.M. Chasovskikh, V.N. Charushin. Benzimidazo [1,2-*a*]pyrazolo[1,5-*c*]quinazoline: a novel heterocyclic system. *Mendeleev Communications*. **1996**, № 1, p. 15-17.

Статьи в российских журналах

18. Т.В. Трашахова, Э.В. Носова, П.А. Слепухин, М.С. Валова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Синтез и фотофизические свойства (2-фенилхиназолин-4-ил)гидразонов 2-гидроксibenзальдегидов и Zn(II) комплексов на их основе. *Известия Академии наук, серия химическая*. **2011**, № 11, с. 2302-2307.
19. Т.В. Трашахова, Э.В. Носова, М.С. Валова, П.А. Слепухин, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Синтез и фотофизические свойства 2-стирилхиназолин-4-онов. *Журнал органической химии*. **2011**, т. 47(5), с. 748-755.
20. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, Л.П. Сидорова, В.Н. Чарушин. Синтез и противоопухолевая активность фторированных производных [i,j]-аннелированных фторхинолонов. *Химико-фармацевтический журнал*. **2011**, т. 45(4), с. 121-123.
21. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, А.А. Лаева, В.Н. Чарушин. Синтез и противовирусная активность фторсодержащих 4-ариламинохиназолинов. *Химико-фармацевтический журнал*. **2011**, т. 45(12), с. 76-79.
22. Э.В. Носова, А.А. Лаева, Т.В. Трашахова, Г.Н. Липунова, П.А. Слепухин, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие хиназолины, аннелированные по пиримидиновому циклу. *Известия Академии наук, серия химическая*. **2009**, № 6, с. 1266-1271.

23. Э.В. Носова, А.А. Лаева, Т.В. Трашахова, А.В. Головченко, Г.Н. Липунова, П.А. Слепухин, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. XVIII. Монофторированные производные хиназолинов и 1,3-бензотиазин-4-онов. *Журнал органической химии*. **2009**, т. 45(6), с. 916-924.
24. А.А. Лаева, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, А.В. Головченко, Н.Ю. Адонин, В.Н. Пармон, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. XIX. Синтез фторсодержащих хиназолин-4-онов на основе 1,3-бензоксазин-4-онов. *Журнал органической химии*. **2009**, т. 45(6), с. 925-932.
25. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, А.А. Лаева, Т.В. Трашахова, П.А. Слепухин, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. XVII. (Тетрафторбензоил)тиомочевины в синтезе фторсодержащих азаетероциклов. *Журнал органической химии*. **2008**, т. 44(5), с. 749-757.
26. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, М.А. Кравченко, А.А. Лаева, В.Н. Чарушин. Синтез и туберкулостатическая активность фторсодержащих производных хинолона, хиназолинона, бензотиазинона. *Химико-фармацевтический журнал*. **2008**, т. 42, № 4, с. 14-18.
27. А.А. Лаева, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, Т.В. Трашахова, В.Н. Чарушин. Синтез 5- и 7-фторзамещенных хиназолин-4(1H)-онов. *Известия Академии наук, серия химическая*. **2007**, № 9, с. 1758-1764.
28. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, А.А. Лаева, Сидорова Л. П., В.Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. XVI. Реакции тетрафторбензоилизотиоцианатов с гидразинами и их производными. *Журнал органической химии*. **2007**, т. 43(1), с. 67-74.
29. Б.Г. Сухов, Э.В. Носова, Н.Б. Курманкулов, К.Б. Ержанов, К.Д. Пралиев, В.Н. Чарушин, Б.А. Трофимов. Наноструктурированный биополимер арабиногалактан как перспективная трансмембранная частица для иммобилизации лекарственных средств. *Химический журнал Казахстана. Специальный выпуск*. **2007**, Алматы, с. 125-126.
30. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, А.А. Лаева, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. XV. Реакции полифторбензоилизотиоцианатов с аминоксинами и аминоксинами. *Журнал органической химии*. **2006**, т. 42(10), с. 1555-1562.
31. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, А.А. Лаева, В.Н. Чарушин. Полифторбензоилхлориды и изотиоцианаты в реакциях с СН-активными бензимидазолами. *Известия Академии наук, серия химическая*. **2005**, № 3, с. 720-724.
32. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, А.А. Лаева, М.И. Кодесс, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. XII. Фторсодержащие хиназолин-4-оны и производные азоло[а]хиназолинонов. *Журнал органической химии*. **2005**, т. 41(7), с. 1092-1100.
33. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, А.А. Лаева, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. XIII. Фторсодержащие производные тиазоло[3,2-а]-, бензотиазоло[3,2-а]- и бензимидазо[3,2-а]хиназолинонов. *Журнал органической химии*. **2005**, т. 41(11), с. 1705-1711.
34. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, М.А. Кравченко, Н.Н. Мочульская, Л.П. Сидорова, Е.В. Цой, Г.А. Мокрушина, О.М. Часовских, В.Н. Чарушин. Фторхинолоны, проявляющие туберкулостатическую активность. *Химико-фармацевтический журнал*. **2004**, т. 38(11), с. 39-42.
35. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, М.И. Кодесс, П.В. Васильева, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие пиридо[1,2-а]хиназолин-6-оны. *Известия АН, серия химическая*. **2004**, № 10, с. 2216-2220.

36. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, М.И. Кодесс, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. X. Амиды ацетоуксусной кислоты в синтезе фторсодержащих хромонов. *Журнал органической химии*. **2004**, т. 40(8), с. 1209-1213.
37. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, П.В. Васильева, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие бензимидазо[1,2-*a*]хинолины. *Известия АН, серия химическая*. **2003**, № 2, с. 436-439.
38. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, Г.А. Мокрушина, Е.Г. Оглоблина, Г.Г. Александров, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. IX. Производные имидазо[2,1-*b*][1,3]-бензотиазина. *Журнал органической химии*. **2003**, т. 39(2), с. 270-278.
39. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, Н.Н. Мочульская, А.А. Андрейко, О.М. Часовских, В.Н. Чарушин. 1,2,4-Триазино[5,6,1-*i,j*]хинолины – новый тип трициклических производных фторхинолонов. *Известия АН, серия химическая*. **2002**, № 4, с. 613-616.
40. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, Л.П. Сидорова, В.Н. Чарушин, О.М. Часовских, А.В. Ткачев. Фторсодержащие гетероциклы. VIII. Превращения 2-полифторбензоил-акрилатов, содержащих тиосемикарбазидный фрагмент. *Журнал органической химии*. **2002**, т. 38(12), с. 1851-1856.
41. Э.В. Носова, Л.П. Сидорова, Г.Н. Липунова, Н.Н. Мочульская, О.М. Часовских, В.Н. Чарушин. Синтез новых фторированных производных хинолинкарбоновых кислот. *Химия гетероциклических соединений*. **2002**, № 8, с. 1060-1066.
42. Э.В. Носова, М.А. Кравченко, Г.Н. Липунова, О.М. Часовских, В.А. Соколов, В.Н. Чарушин. Синтез и туберкулоостатическая активность фторированных 3-*R*-гидразино-2-бензоилакрилатов и продуктов их циклизаций. *Химико-фармацевтический журнал*. **2002**, т. 36(11), с. 12-14.
43. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, М.И. Кодесс, В.Н. Чарушин, Ю.А. Розин, О.М. Часовских. Фторсодержащие гетероциклы. V. Циклизации 3-азолиламино-2-полифторбензоилакрилатов. *Журнал органической химии*. **2001**, т. 37(4), с. 604-610.
44. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, Л.П. Сидорова, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. VI. Новые производные 1,3,4-тиадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолина. *Журнал органической химии*. **2001**, т. 37(8), с. 1228-1235.
45. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, В.Н. Чарушин, О.М. Часовских. Синтез фторированных производных 1,3,4-оксадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолина. *Химия гетероциклических соединений*. **2001**, № 10, с. 1396-1406.
46. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, Л.П. Сидорова, В.Н. Чарушин. Синтез и антибактериальная активность производных 1,3,4-тиа(окса)диазино[6,5,4-*i,j*]хинолина. *Химико-фармацевтический журнал*. **2001**, т. 35(11), с. 15-17.
47. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, Г.А. Мокрушина, Л.П. Сидорова, В.Н. Чарушин. Противоопухолевающая активность фторированных производных конденсированных хинолинов и хиназолинов. *Химико-фармацевтический журнал*. **2000**, № 1, с. 20-23.
48. Г.Н. Липунова, Л.П. Сидорова, Э.В. Носова, Н.М. Перова, В.Н. Чарушин, Г.Г. Александров. Фторсодержащие гетероциклы. III. Производные тиадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолина – новой гетероциклической системы. *Журнал органической химии*. **1999**, т. 35(11), с. 1729-1735.
49. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, Г.А. Мокрушина, О.М. Часовских, Л.И. Русинова, В.Н. Чарушин, Г.Г. Александров. Синтез новых пентациклических фторхинолонов. *Журнал органической химии*. **1998**, т. 34(3), с. 436-443.
50. Г.Н. Липунова, Г.А. Мокрушина, Э.В. Носова, О.М. Часовских, Л.И. Русинова, Г.Г. Александров. Синтез и циклизация производных 3-гетарилгидразино-2-поли-

фторбензоилакриловой кислоты. *Журнал органической химии*. **1997**, т. 33(10), с. 1556-1565.

Статьи в сборниках научных трудов

50. Э.В. Носова, Т.В. Трашахова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие сопряженные хиназолиновые системы, обладающие люминесцентными свойствами. *Сборник статей II Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике»*. Пермь, **2010**, т. 1, с. 357-361.
51. Э.В. Носова, А.А. Лаева, Т.В. Трашахова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Структурные модификации фторсодержащих 4-ариламинохиназолинов – противовирусных соединений. *Сборник трудов IV Международной конференции «Современные аспекты химии гетероциклов»*. С.-Петербург. **2010**, с. 438-440.
52. Э.В. Носова, А.А. Лаева, Т.В. Трашахова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Синтез и свойства фторсодержащих 2-замещенных хиназолин-4-онов и их тиа-аналогов. *Сборник трудов Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике»*. Пермь, **2008**, с. 298-302.
53. Т. В. Трашахова, А.А. Лаева, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Синтез и туберкулостатическая активность фторсодержащих хиназолинов и 1Н-хиназолин-4-онов. *Сборник трудов IV Всероссийской конференции «Енамины в органическом синтезе»*. Пермь. **2007**, с. 285-289.
54. А.А. Лаева, Э.В. Носова, Т.В. Трашахова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Синтез 4-замещенных производных 6,7,8-трифторхиназолинов. *Сборник трудов «Современной проблемы теоретической и экспериментальной химии»*. Саратов: изд. СГУ. **2007**, с. 111-113.
55. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, В.Н. Чарушин, О.М. Часовских. Этиловые эфиры 2-R-8-X-7-оксо-9,10-дифтор-7Н-[1,3,4]оксадиазино[6,5,4-*i,j*]хинолин-6-карбоновых кислот. В кн. *«Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Хинолины: химия и биологическая активность»*, под ред. Карцева В.Г., М.: ICSPF, **2007**, т. 6, с. 700-701.
56. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, А.А. Лаева, В.Н. Чарушин. (1,3-Дигидробензимидазол-2-илиден)-(5-У-6,7,8-трифтор-4-оксо-4Н-бензо[*e*][1,3]-триазин-2-ил)ацетонитрилы и 2-(1,3-дигидробензимидазол-2-илиден-2-(5-У-6,7,8-трифтор-4-оксо-4Н-бензо[*e*][1,3]-триазин-2-ил)ацетофеноны. *Азотосодержащие гетероциклы. Сборник трудов под ред. В. Г. Карцева*. **2006**, т. 2, с. 406.
57. А.А. Лаева, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. (Тетрафторбензоил)тио-мочевины в синтезе фторсодержащих азагетероциклов. *Сборник трудов Всероссийской конференции «Техническая химия. Достижения и перспективы»*. Пермь. **2006**, с. 121-124.
58. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, А.А. Лаева, В.Н. Чарушин. Синтез фторсодержащих производных пиридо[1,2-*a*]хинолона и [1,3]бензотиазин-4-она. *Сборник трудов «Современной проблемы теоретической и экспериментальной химии»*. Саратов: изд. СГУ. **2005**, с. 80-82.
59. Э.В. Носова, А.А. Лаева, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие производные [1,3]бензотиазинона, имидазо[2,3,6]бензотиазинона и бензтиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазола, обладающие туберкулостатической активностью. *Сборник трудов «Новые лекарственные средства: успехи и перспективы»*. Уфа: Гилем. **2005**, с. 55-56.

60. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, А.А. Лаева, Н.Н. Мочульская, В.Н. Чарушин. Синтез 2-замещенных фторсодержащих [1,3]бензотиазин-4-онов. *Сборник трудов «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов»*. Саратов: изд. СГУ, **2004**, с. 209-212.
61. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, Н.Н. Мочульская, В.Н. Чарушин. Взаимодействие полифторбензоилхлоридов с бензтиоамидом и производными фенилтиомочевины. *Достижения в органическом синтезе, сборник статей*. Екатеринбург: УрО РАН, **2003**, с. 254-261.
62. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, М.А. Кравченко, В.Н. Чарушин. Синтез и туберкуло-статическая активность фторпроизводных [1,3]бензотиазинонов и их аннелированных аналогов. *Кислород- и серусодержащие гетероциклы*, под ред. Карцева В.Г., М: IBS PRESS, **2003**, т. 2. с. 163-164.
63. Б.В. Шульгин, С.Г. Михайлов, Д.В. Райков, В.И. Соломонов, О.Н. Чупахин, Г.Н. Липунова, Н.Н. Мочульская, Э.В. Носова, Л.П. Сидорова, Е.В. Цой, В.Н. Чарушин. Спектры радиолуминесценции некоторых фторированных производных азаетероциклов. *Межвузовский сборник научных трудов «Проблемы спектроскопии и спектрометрии»*. Екатеринбург. **2000**, вып. 4, с. 128-132.
64. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, Л.П. Сидорова, О.М. Часовских, В.Н. Чарушин. Синтез, строение и свойства фторированных производных 1,3,4-окса(тия)диазино[6,5,4-*i,j*]хинолина. *Сборник научных трудов «Азотсодержащие гетероциклы: синтез, свойства, применение»*. Издательство Астраханского государственного педагогического университета. **2000**, с. 105-107.

Тезисы докладов:

65. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие хиназолины и их аннелированные производные: синтез и свойства. *Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология»*. Екатеринбург, **2012**, У31.
66. Н.А. Малых, Т.В. Ступина, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, Чарушин В.Н. *Транс-2-[2-(1-нафтил)винил]- и транс-2-[2-(2-флуоренил)винил]-3-фенил-3Н-хиназолин-4-оны: синтез и фотофизические свойства*. *Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология»*. Екатеринбург, **2012**, С57.
67. Н.А. Малых, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. 3-Амино-2-метил-6-фтор-7-циклоалкилимино-3Н-хиназолин-4-оны – потенциальные ингибиторы ДНК-гиразы. *XXII Российская молодежная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»*. Екатеринбург, **2012**, с. 350-351.
68. T.V. Trashakhova, E.V. Nosova, N.A. Malikh, M.S. Valova, G.N. Lipunova, V.N. Charushin. Synthesis and photophysical properties of 2-(*E*)-(Thienyl-2)vinyl derivatives of fluorinated benzazines. *International Congress on Organic Chemistry*. Kazan, **2011**, p. 192.
69. Т.В. Трашахова, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Синтез и фотофизические свойства 3-фенил(пиридил)-производных *транс-2*-арил(гетарил)винил-3Н-хиназолин-4-онов. *XII Молодежная научная школа-конференция по органической химии*. Екатеринбург, **2011**, с. 504-505.
70. Э.В. Носова, Т.В. Трашахова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. (2-Фенилхиназолин-4-ил)гидразоны 2-гидроксibenзальдегидов и Zn(II) комплексы на их основе: синтез и фотофизические свойства. *Всероссийская научная конференция «Успехи синтеза и комплексообразования»*. Москва, **2011**, с. 257.

71. Т.В. Трашахова, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие 2-(арил(гетарил)винил)-3H-3-фенилхиназолин-4-оны, обладающие люминесцентными свойствами. *Всероссийская молодежная научная конференция «Химия под знаком «Сигма»*. Омск, **2010**, с. 369-370.
72. Т.В. Трашахова, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. 6,7-Дифтор-2-метил-3-фенил-3H-хиназолин-4-он в синтезе сопряженных хиназолиновых систем. *Всероссийская молодежная научная школа «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века»*. С.-Петербург. **2010**, с. 142.
73. Т.В. Трашахова, Э.В. Носова, М.С. Валова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Транс-2-(арилвинил)-3H-3-фенилхиназолин-4-оны: синтез и фотофизические свойства. *Международный симпозиум «Advances in Organic Chemistry»*. Ялта, **2010**, с. 204.
74. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. Новые фторсодержащие мультидентатные лиганды. *Всероссийская научная конференция «Технологии и материалы для экстремальных условий»*. Туапсе, **2009**, с. 5-6.
75. Т.В. Трашахова, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Синтез и люминесцентные свойства комплексов цинка (II) с (2-фенилхиназолин-4-ил)гидразонами 2-гидроксибензальдегидов. *XI Молодежная научная школа-конференция по органической химии*. Суздаль, **2009**, с. 395-396.
76. Т.В. Трашахова, Э.В. Носова, А.А. Лаева, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Эффективные методы синтеза фторсодержащих производных хиназолина. *XVIII Российская молодежная научная конференция*. Екатеринбург. **2008**, с. 315.
77. Т.В. Трашахова, А.А. Лаева, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Синтез и реакции фторсодержащих 1H-хиназолин-4-онов. *XVII Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»*. Екатеринбург. **2007**, с. 326-327.
78. А.А. Лаева, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, Т. В. Трашахова, В.Н. Чарушин. Синтез 5-фторхиназолин-онов на основе 6-фторантралиловой кислоты и ее производных. *Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии»*. Новосибирск. **2007**, с. 192.
79. Э.В. Носова, А.А. Лаева, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие 3H-хиназолин-4-оны и 1,3-бензотиазин-4-оны: синтез и свойства. *Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии»*. Новосибирск. **2007**, с. 195.
80. Т.В. Трашахова, А.А. Лаева, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Фторсодержащие хиназолиновые и хиназолин-4-оновые лиганды. *X Молодежная конференция по органической химии*. Уфа. **2007**, с. 288.
81. А.А. Лаева, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Синтез фторсодержащих хиназолин-4-онов. *Международная конференция по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности»*. С.-Петербург. **2006**, с. 302.
82. Э.В. Носова, А.А. Лаева, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Синтез и свойства фторсодержащих хинолонов, хиназолинонов, бензотиазинонов. *7-я Всероссийская конференция «Химия фтора»*. Москва. **2006**, с. 22.
83. А.А. Лаева, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, Т. В. Трашахова, В.Н. Чарушин. Синтез и свойства фторсодержащих хиназолин-4-онов. *IX Молодежная научная школа-конференция по органической химии*. Москва. **2006**, с. 224.

84. А.А. Лаева, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова. Синтез и свойства фторсодержащих [1,3]бензотиазин-4-онов. *XV Российская студенческая научная конференция*. Екатеринбург. **2005**, с. 293.
85. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, А.А. Лаева, В.Н. Чарушин. Полифторбензоилизотиоцианаты в реакциях с гидразинопроводными. *VIII Молодежная научная школа-конференция по органической химии*. Казань. **2005**, с. 325.
86. Э.В. Носова, А.А. Лаева, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Производные полифторбензойных кислот в реакциях с азагетарилацетонитрилами. *Международная конференция по химии гетероциклических соединений*. Москва. **2005**, с. 259.
87. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, А.А. Лаева, В.Н. Чарушин. (Полифторбензоил)изотиоцианаты в реакциях гетероциклизации. *IV Международная конференция молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования»*. С.-Петербург. **2005**, с. 300-301.
88. V.N. Charushin, E.V. Nosova, G.N. Lipunova. Fluorinated derivatives of azaheterocycles. *20-th International Congress of Heterocyclic Chemistry*, Palermo, Italy. **2005**, p. 506.
89. G.N. Lipunova, E.V. Nosova, E.V. Tsoi, V.N. Charushin. Condensed fluoroquinolones and other fluorinated heterocycles: synthesis and biological activity. *7-th International Seminar «Scientific Advances in Chemistry: Heterocycles, Catalysis and Polymers as Driving Forces»*. Ekaterinburg. **2004**, p. 155-156.
90. E.V. Nosova, G.N. Lipunova, V.N. Charushin. Fluorinated derivatives of azolo- and azino[a]-annelated quinazolinones. *Symposium «Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry (ASCMC)»*, Moscow, **2004**, p. 40.
91. Г.Н. Липунова, Э.В. Носова, В.Н. Чарушин. Синтезы конденсированных фторсодержащих гетероциклов на основе тетрафторбензоилхлорида. *XX Украинская конференция по органической химии*, Одесса, **2004**, т. 1, с. 249.
92. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Направленный синтез биологически активных фторсодержащих конденсированных азагетероциклов. *Конференция «Фундаментальная наука в интересах развития химической и химико-фармацевтической промышленности»*, Пермь, **2004**, с. 202.
93. Э.В. Носова, Е.В. Цой, А.А. Лаева, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Производные 2-аминотиазола в синтезе фторсодержащих конденсированных гетероциклов. *VII Молодежная научная школа-конференция по органической химии*. Екатеринбург. **2004**, с. 115.
94. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Аналоги фторхинолоновых антибиотиков: синтез [a]-аннелированных хинолонов и хиназолинонов. *XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии*, Казань, **2003**, т. 2, с. 142.
95. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, М.А. Кравченко, Н.Н. Мочульская, Л.П. Сидорова, В.Н. Чарушин. Синтез и туберкулостатическая активность 1,7-дизамещенных фторхинолонкарбоновых кислот. *Молодежная научная школа по органической химии*, Новосибирск, **2003**, с. 124.
96. V.N. Charushin, E.V. Nosova, G.N. Lipunova. Synthesis of fluorinated condensed heterocycles on the basis of (polyfluorobenzoyl)chlorides. *XX-th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry*, Sweden, Stockholm. **2002**, p. 90.
97. Э.В. Носова, Е.Г. Оглоблина, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Синтез фторсодержащих имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазинонов. *Молодежная научная школа по органической химии*. Екатеринбург, **2002**, с. 333.

98. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, Н.Н. Мочульская, А.А. Андрейко, В.Н. Чарушин. Синтез фторированных [1,3]бензотиазинонов и их [b]-аннелированных аналогов. *4-ый Международный симпозиум по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (ISPM-IV)*. С.-Петербург. **2002**, с. 173.
99. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Аминоазолы в реакции с тетрафторбензоилхлоридом. *Молодежная научная школа по органической химии*. Екатеринбург, **2002**, с. 330.
100. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, Н.Н. Мочульская, В.Н. Чарушин. Этиловые эфиры 1-[R-C(X)]-амино-4-оксо-6,7,8-трифтор-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот в реакциях внутримолекулярного замещения атома фтора. *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений; азотистые гетероциклы и алкалоиды*. Москва, **2001**, т. 2, с. 224.
101. Е.В. Цой, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. Новый подход к конденсированным фторхинолонам: синтез пирроло[1,2-a]хинолинов. *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений; азотистые гетероциклы и алкалоиды*. Москва, **2001**, т. 2, с. 328.
102. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин. Конкурентное замещение атомов фтора в аннелированных 1,2,4-триазино[5,6,1-i,j]хинолинах. *Молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии»*. Новосибирск. **2001**, с. 200.
103. Э.В. Носова, Г.Н. Липунова, О.М. Часовских, М.А. Кравченко, В.Н. Чарушин. Туберкулостатическая активность 1,3,4-оксадиазино[6,5,4-i,j]хинолинов. *Противотуберкулезная работа в Уральском и Волго-Вятском регионах*. Екатеринбург. **2000**, с. 75.
104. V.N. Charushin, E.V. Nosova, G.N. Lipunova, O.M. Chasovskikh. Synthesis of pyrido[1,2,3-d,e][1,3,4]benzoxadiazines. *17-th International Congress of Heterocyclic Chemistry*. Vienna. Austria. **1999**, p. 585.
105. E.V. Nosova, G.N. Lipunova, V.N. Charushin. Anticancer Activity of Condensed Derivatives of Fluorinated Quinolines and Quinazolines. *International Conference on Natural Products and Physiologically Active Substances*. Novosibirsk. Russia. **1998**, p. 24.
106. G.N. Lipunova, E.V. Nosova, G.A. Mokrushina, L.P. Sidorova, V.N. Charushin 3-R-Hydrazino-2-polyfluorobenzoyl acrilates in the synthesis of heterocycles. *International Memorial I. Postovsky Conference on Organic Chemistry*. Ekaterinburg. Russia. **1998**, p. 92.
107. G.N. Lipunova, E.V. Nosova, L.P. Sidorova, V.N. Charushin. Synthesis of fluorinated derivatives of 1,3,4-thiadiazino[6,5,4-i,j]quinoline-6-carboxylic acid. *16-th International Congress of Heterocyclic Chemistry*. Bozeman. USA. **1997**, p. 36.
108. G.N. Lipunova, G.A. Mokrushina, E.V. Nosova, L.I. Rusinova, V.N. Charushin. New heterocyclic systems derived from of ethyl 3-[β-(benzazoly-2)hydrazino]-2-polyfluorobenzoyl acrylates. *17-th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry*. Regensburg. Germany. **1996**, p. 41.
109. G.A. Mokrushina, G.N. Lipunova, E.V. Nosova, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin. Synthesis of condensed fluoroquinolones. *14-th International Symposium on Medicinal Chemistry*. Maastricht. Netherlands. **1996**, p. 1007.
110. G.N. Lipunova, G.A. Mokrushina, O.M. Chasovskikh, E.V. Granovskaya (Nosova), V.N. Charushin. Cyclizations of 3-hetarylhydrazino-2-polyfluorobenzoyl substituted ethyl acrilates. *15-th International Congress of Heterocyclic Chemistry*. Taipei. Taiwan. **1995**, p. 44.