

Фторсодержащие хиназолины, их окса- и тиааналоги: синтез и биологическая активность[†]

Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, В.Н.Чарушин

Уральский государственный технический университет – УПИ

им. Первого президента России Б.Н.Ельцина

620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19, факс (343)374–0458

Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского

Уральского отделения Российской академии наук

620219 Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 20, факс (343)374–1189

Рассмотрены удобные методы синтеза фторсодержащих хиназолинов, а также их окса- и тиааналогов. Приведены сведения о перспективах применения таких соединений в медицине.

Библиография — 129 ссылок.

Оглавление

I. Введение	421
II. Фторсодержащие хиназолины	421
III. Окса- и тиааналоги хиназолинов	437

I. Введение

Хиназолины^{1–8} и их окса- и тиааналоги^{9–13} — важные классы гетероциклических соединений, среди которых обнаружены ингибиторы ферментов, антагонисты ряда рецепторов, соединения с противоопухолевым, противовирусным и антибактериальным действием. Особое место в ряду этих соединений занимают фторсодержащие производные. Фторсодержащие гетероциклы широко применяются в медицинской химии благодаря уникальным свойствам атома фтора, который входит в состав 20% фармацевтических препаратов.¹⁴ О перспективности поиска новых лекарственных средств в ряду фторсодержащих хиназолинов и бензотиазинов свидетельствуют данные, опубликованные за последние несколько лет в зарубежных статьях и патентах (см., например, работы^{15–21}).

Большой интерес представляют монофторированные по бензольному кольцу хиназолин-4(3H)-оны и их производные. Среди них выявлены соединения, перспективные для применения в клинической практике: 6-фторхиназолины эффективны для лечения ожирения и диабета, а также являются нейротекторами и ингибиторами рецептора 2-амино-3-(3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-ил)пропионовой кислоты (AMPA), 5- и 7-фторхиназолины проявляют противоопухолевую активность, а 8-фторхиназолины активны в отношении цитомегаловируса человека.^{22–25}

В настоящем обзоре обобщены литературные данные, полученные преимущественно за последние 10–15 лет и касающиеся различных подходов к синтезу фторсодержащих хиназолинов, их окса- и тиааналогов. Обсуждена биологическая активность наиболее важных представителей этого класса соединений.

Э.В.Носова. Кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии УГТУ – УПИ. Телефон: (343)375–4501, e-mail: emily74@rambler.ru

Г.Н.Липунова. Доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник ИОС УрО РАН. Телефон: (343)362–3065, e-mail: lipunova@ios.uran.ru

В.Н.Чарушин. Академик, директор того же института. Телефон: (343)374–6191, e-mail: charushin@ios.uran.ru
Область научных интересов авторов: химия гетероциклических соединений, биологически активных веществ и фторсодержащих гетероциклов, реакции нуклеофильного ароматического замещения.

Дата поступления 2 марта 2009 г.

II. Фторсодержащие хиназолины

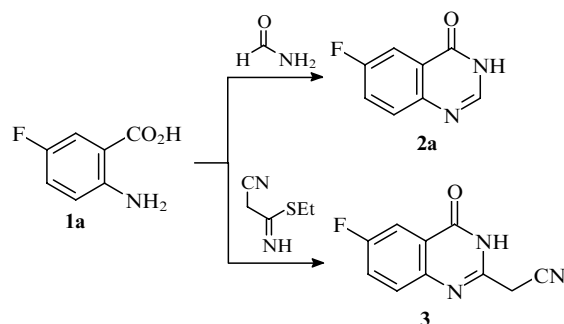
Для получения фторсодержащих производных хиназолинов и их аналогов предложено несколько удобных одно- и двухстадийных методов, основанных на реакции циклоконденсации. Наиболее важными «строительными блоками» в этих реакциях являются фторированные производные антрахиноновой кислоты, в частности нитрилы, амиды, хлорангидриды и гидразиды.

[†] Посвящается академику О.Н.Чупахину в связи с 75-летием.

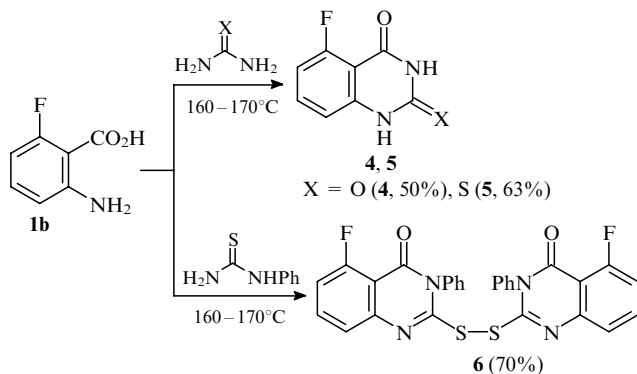
1. Реакции циклоконденсации

а. Циклоконденсация с участием фторсодержащих антралиновых кислот, их нитрилов и амидов

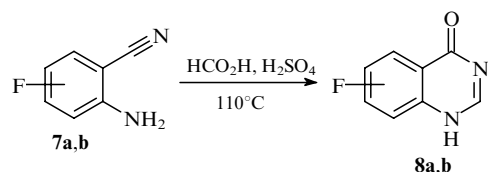
В результате циклизации 2-амино-5-фторбензойной (5-фторантралиновой) кислоты (**1a**) с формамидом образуется 6-фторхиназолин-4(3*H*)-он (**2a**).^{22,23} Аналогичная реакция соединения **1a** с этиловым эфиром α -цианоиминотиоуксусной кислоты приводит к 6-фтор-2-цианометилхиназолин-4(3*H*)-ону (**3**).²⁶



Сплавлением 6-фторантралиновой кислоты (**1b**) с мочевиной, тиомочевиной или фенилтиомочевиной при температуре 160–170°C были получены 5-фторхиназолин-2,4-дион (**4**) и его тиоаналог (**5**), а также 2,2'-дитиобис(3-фенил-5-фторхиназолин-4(3*H*)-он) (**6**). Наиболее легко реакция протекает с фенилтиомочевиной. Для взаимодействия кислоты **1b** с незамещенными мочевиной и тиомочевиной требуется более длительное нагревание, при этом соответствующие продукты образуются с меньшими выходами. Следует отметить, что введение электроноакцепторного атома фтора в антралиновую кислоту приводит к увеличению ее реакционной способности.^{27,28}

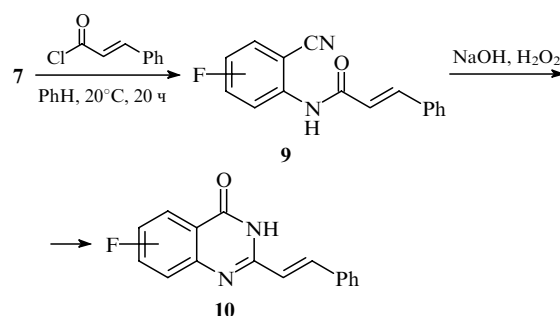


Обработка 2-амино-3-фторбензонитрила (**7a**) муравьиной кислотой в присутствии серной кислоты приводит к 8-фторхиназолин-4(1*H*)-ону (**8a**) с выходом 88%.²⁹ Аналогично из 6-фторизомера **7b** получен 5-фторхиназолин-4(1*H*)-он (**8b**).²⁷

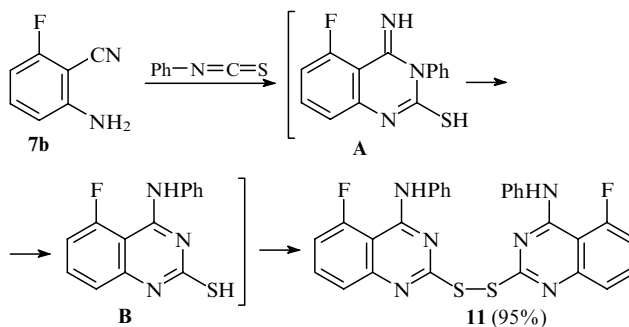


Изомеры: **3 (a)**, **6 (b)** (здесь и далее указано положение заместителей в исходном соединении).

Реакция бензонитрилов **7** с циннамоилхлоридом и последующая окислительная циклизация фторзамещенных анилидов коричной кислоты (**9**) в основных условиях приводят к 2-стирилхиназолин-4(3*H*)-онам **10**.^{30,31}



В работе²⁸ было изучено взаимодействие бензонитрила **7b** с фенилизотиоцианатом. Нагревание реагентов при 100°C в течение 3 ч привело к 2,2'-дитиобис(4-анилино-5-фторхиназолину) (**11**), строение которого подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 1). Авторы предполагают, что реакция протекает через образование интермедиатов **A** и **B**.



При циклизации фторзамещенных метилантралинов с изотиоцианатами или 2-(метоксикарбонил)фенилизотиоцианатов с первичными аминами образуются фторированные 4-оксо-2-тио-1,2,3,4-тетрагидрохиназолины.³²

Описан³³ твердофазный синтез 2,4-диаминохиназолина **12** конденсацией 2-амино-6-фторбензонитрила (**7b**) с иммобилизованным бензоилизотиоцианатом и морфолином. Продукт отделяют от полимерной подложки действием трифторуксусной кислоты.

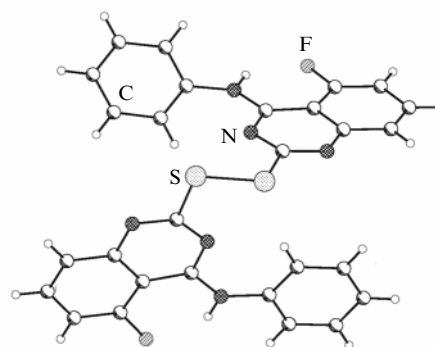
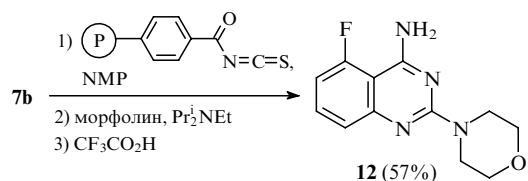
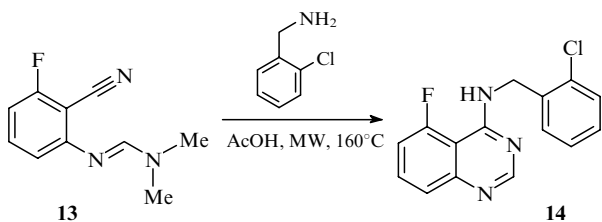


Рис. 1. Молекулярная структура димера **11**.

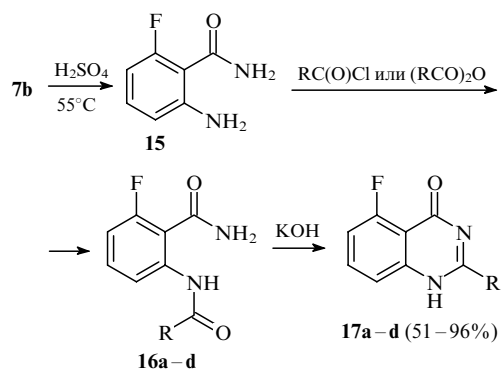


(P) — полимер, NMP — *N*-метилпирролидон.

Взаимодействие *N,N*-диметил-*N'*-(3-фтор-2-цианофенил)формамида (**13**) с 2-хлорбензиламином в условиях микроволнового облучения (MW) приводит к *N*-замещенному 4-аминохиназолину **14**.³⁴

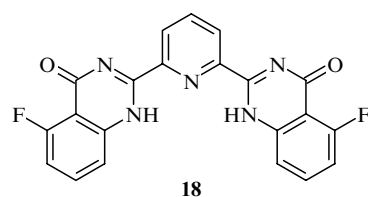


При ацилировании полученного из бензонитрила **7b** амида 6-фторантралиновой кислоты (**15**) соответствующими хлорангидридами или ангидридами кислот образуются диамиды **16**. Последние при обработке щелочью превращаются в монофторированные хиназолины **17**.²⁷



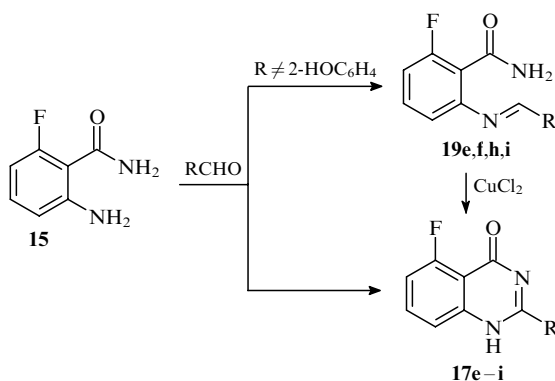
R = Me (**a**), Ph (**b**), 4-пиридил (4-Py) (**c**), 3-Py (**d**).

При использовании 2 экв. амида **15** в реакции с хлорангидридом пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты получен 2,6-бис(4-оксо-5-фтор-(1*H*)-хиназолин-2-ил)пиридин (**18**).²⁷



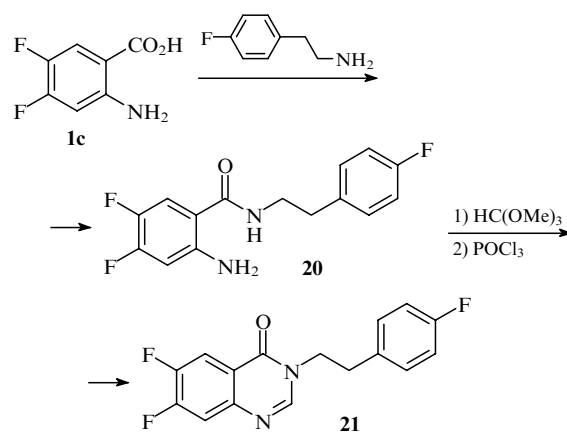
Монофторированные хиназолины, содержащие (гет)арильные заместители в положении 2, синтезированы на основе амида **15** и ароматических или гетероциклических альдегидов. При нагревании фурфуrolа с амидом **15** в этаноле образуется имин **19e**, окисление которого действием CuCl₂ позволило получить 5-фтор-2-фурилхиназолин **17e**.²⁷ Аналогично протекают реакции с другими (гетеро)ароматическими альдегидами. Следует отметить, что при нагревании салицилового альдегида (R = 2-HOC₆H₄) с амидом **15** в этаноле сразу получается 2-арил-5-фторхиназол-

инон **17g**, а соответствующее основание Шиффа выделить не удалось.

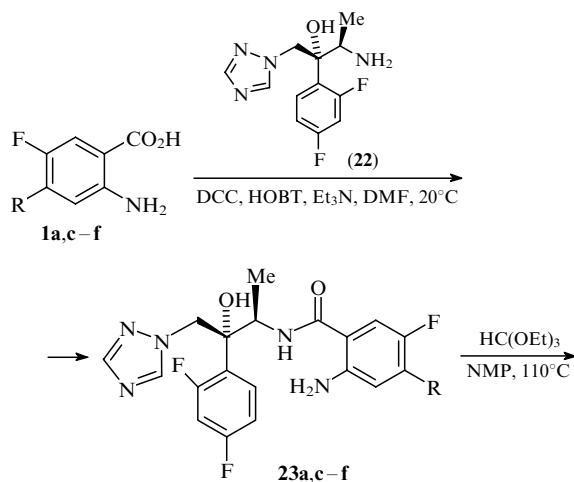


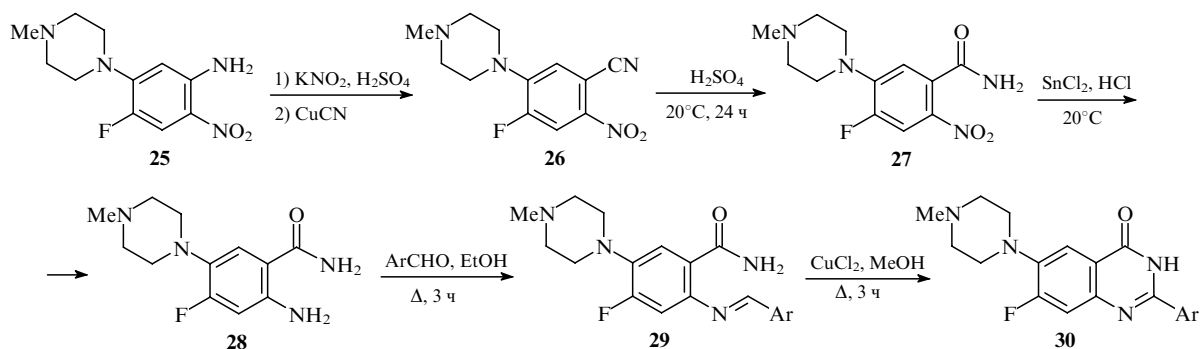
R = 2-фурил (2-Fu) (**e**), 2-Py (**f**), 2-HOC₆H₄ (**g**), 2-HO-5-NO₂C₆H₃ (**h**), 4-MeOC₆H₄ (**i**).

Циклизацией 2-аминобензамида **20** с триметилортоформиаом синтезирован 3-замещенный 6,7-дифторхиназолин-4(3*H*)-он **21**.³⁵ Исходный амид образуется при действии на дифторантралиновую кислоту **1c** 4-фторфениламин (карбодиимидный метод).

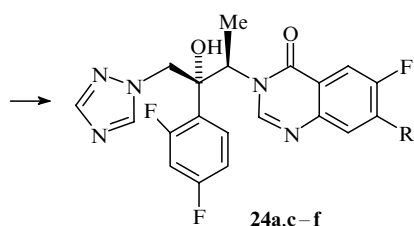


Взаимодействие фторпроизводных антралиновой кислоты (**1a,c-f**) с амином **22** и последующая конденсация амидных интермедиатов **23** с триэтилортоформиаом приводят к фторхиназолин-4-онам **24a,c-f**, содержащим асимметрический центр.³⁶





Ar = 2-Fu, 2-тиенил (Th), 4- XC_6H_4 (X = H, F, Cl, Br, Me, MeO).

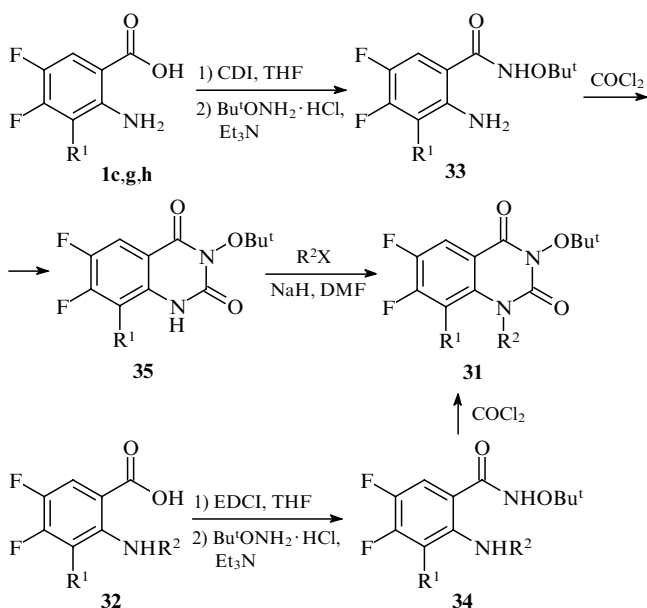


DCC — дициклогексилкарбодиимид; HOBT — *N*-гидроксисбензотриазол; R = H (a), F (c), NH_2 (d), NMe (e), NHC(O)CF_3 (f).

В работе²⁵ из фторсодержащего *o*-нитроанилина **25** получали сначала нитрил (**26**), а затем амид (**27**) нитробензойной кислоты. При восстановлении соединения **27** образуется амид антралиновой кислоты **28**, который конденсируют с ароматическими альдегидами. На заключительной стадии окислительная циклизация 2-арилденимино-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-фторбензамидов **29** приводит к 2-арилхиназолинонам **30** (схема 1).

Найдены удобные подходы к синтезу производных 3-*трет*-бутоксихиназолин-2,4-дионов **31** на основе фторсодержащих *N*-алкоксиантралиламидов. Исходными соединениями служат антралиновые кислоты со свободной

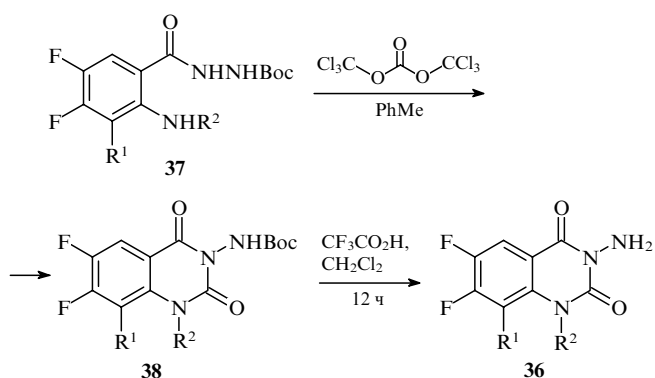
Схема 2



CDI — карбонилдиимидазол, EDCI — 3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодиимид; R¹ = H, F, Cl; R² = H, Me, Et, cyclo-Pr, Bn, 2,4-F₂C₆H₃; X = Cl, Br.

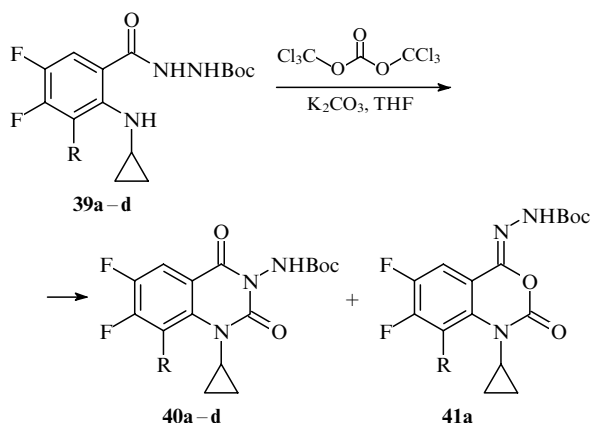
(**1**; R¹ = H (**c**), F (**g**), Cl (**h**)) и замещенной (**32**) аминогруппами, а ключевыми интермедиатами являются их гидроксаматы **33**, **34** (схема 2).³⁷ Так, при обработке соединений **1c,g,h** карбонилдиимидазолом образуются ангидриды, которые реагируют с гидроксидом *O*-Bu^t-гидроксиланамина в присутствии триэтиламина. Гидроксаматы **33** при действии фосгена циклизуются в хиназолиндионы **35**. Алкилирование последних приводит к соединениям **31**. Таким путем можно вводить в положение 1 заместители, которые содержатся при атоме N(1) в известных фторхинолоновых препаратах. Альтернативный способ синтеза хиназолиндионов **31** заключается в обработке *N*-замещенной кислоты **32** гидроксидом *O*-Bu^t-гидроксиланамина и циклизации образующегося гидроксамата **34** с фосгеном (см. схему 2).

Синтез фторсодержащих 3-аминохиназолиндионов **36** имеет некоторое сходство с построением гетероцикла в соединениях **31**. Реакция *N*-(2-амино-4-фторбензоил)-*N'*-Вос-гидразина **37** с трифосгеном с последующим удалением *трет*-бутоксикарбонильной защиты в замещенных 3-аминохиназолин-2,4-дионах **38** приводит к производным **36**.³⁸



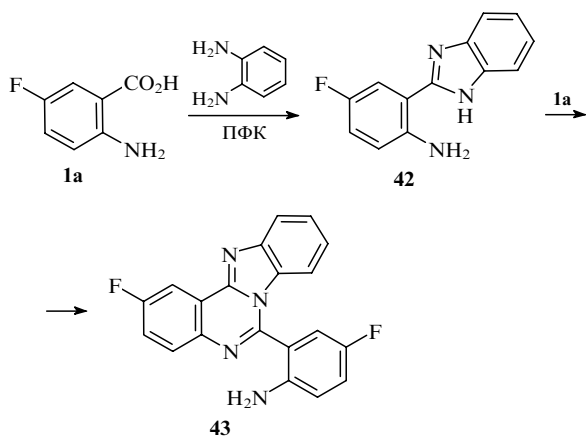
R¹ = H, F, Cl; R² = H, Me, Et, cyclo-Pr, Bn, 2,4-F₂C₆H₃.

Еще один пример использования гидразидов фторантралиновых кислот (**39**) в синтезе хиназолинонов описан в работе³⁹. Так, в реакции трифторзамещенного гидразида **39a** (R = F) с трифосгеном образуется смесь хиназолиндиона **40a** и бензоксазирона **41a** в соотношении 80 : 20. В случае дифторзамещенных гидразидов **39b–d** единственными продуктами реакции являются соответствующие хиназолиндионы **40b–d**.³⁹



R = F (a), Cl (b), Me (c), OMe (d); Boc — *tert*-бутоксикарбонил.

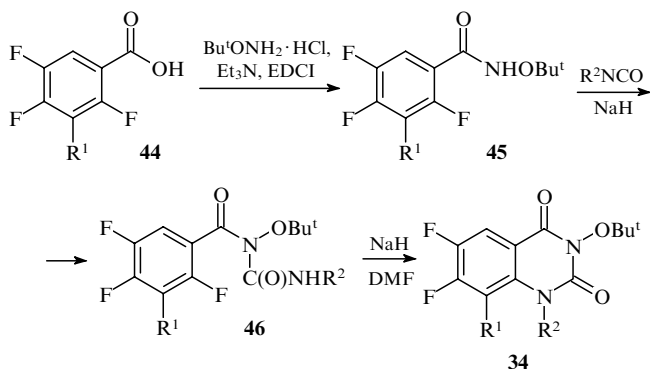
На основе фторантрилиевой кислоты были получены также конденсированные фторсодержащие хиназолины. Так, при взаимодействии *o*-фенилендиамина с 5-фторантрилиевой кислотой (**1a**) в присутствии полифосфорной кислоты (ПФК) промежуточный 2-(*o*-аминофенил)бензимидазол **42** вступает в реакцию со второй молекулой **1a** с образованием 6-(*o*-аминофенил)бензимидазо[1,2-*c*]хиназолина (**43**).⁴⁰



6. Циклоконденсация с участием фторсодержащих производных *o*-галогенбензойных кислот

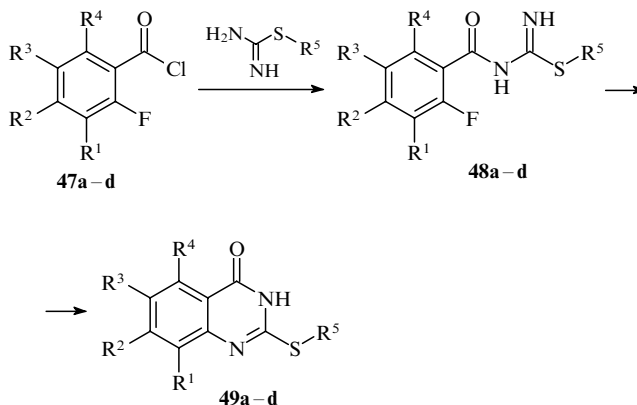
Один из подходов к синтезу фторсодержащих хиназолин-2,4-дионов **34** основан на превращениях полифторбензойных кислот **44** (схема 3). Сначала из них получают гидроксаматы **45**, затем — мочевины **46**, которые в присутствии гидроксида натрия циклизуются в хиназолиндиионы **34**.³⁷

Схема 3



R¹ = H, F, Cl; R² = H, Me, Et, cyclo-Pr, Bn, 2,4-F₂C₆H₃.

Разработан метод синтеза фторхинозолин-4-онов из хлорангидридов 2-фторзамещенных бензойных кислот и *N,N'*-динуклеофилов. Так, в работах^{27, 28, 41} взаимодействием хлорангидридов **47a–d** с *S*-алкилизотиомочевинной получали *N*-ароильные производные **48a–d**. Кипячение последних в толуоле в присутствии триэтиламина либо в диметилформамиде в течение 5 ч приводит к их внутримолекулярной циклизации во фторсодержащие 2-алкилтиохиназолин-4(3*H*)-оны **49a–d**.



R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = F (a); R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = F (b); R¹ = R⁴ = H, R² = Cl, R³ = F (c); R¹ = R² = R³ = F, R⁴ = H (d); R⁵ = Me, Et.

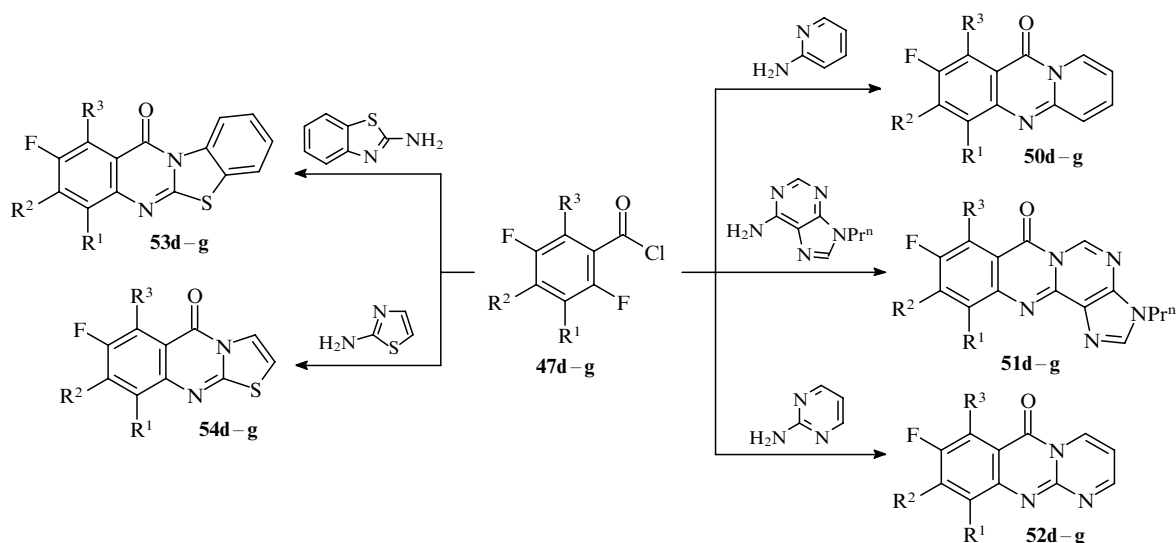
Поскольку 2,6-дифторбензоилхлорид (**47b**) более активен в реакциях циклоконденсации, чем его 2,4-дифторизомер **47a**, соответствующий хинозолин **49b** был получен с более высоким выходом. Применить подобный способ для синтеза фторсодержащих хинозолинов с использованием хлорангидридов 2-хлорзамещенных бензойных кислот (5-фтор-2-хлорбензоилхлорида или 4,5-дифтор-2-хлорбензоилхлорида) пока не удалось.⁴¹

Большой интерес представляют фторсодержащие аннелированные хинозолины, поскольку они являются азааналогами фторхинолонов — высокоактивных антибактериальных агентов. В ряду полициклических фторхинолонов выявлен ряд соединений (например, левофлоксацин, марбофлоксацин), не менее перспективных для медицинской химии, чем бициклические производные. Важнейшим методом построения скелета [a]- и [b]аннелированных хинозолинов является взаимодействие полифторбензоилхлоридов с *N,N'*-динуклеофилами.⁴²

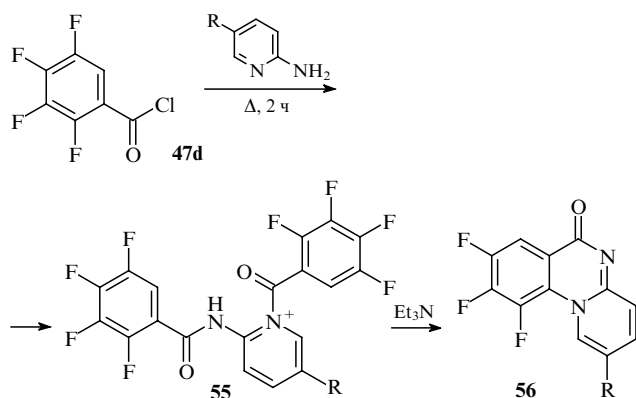
[b]Аннелированные хинозолин-4(3*H*)-оны **50–54** получены циклоконденсацией различных 2-аминоазатетрациклов с 2-фторбензоилхлоридами **47d–g** в дихлорметане в присутствии диизопропилэтиламина при комнатной температуре (схема 4). Линейное аннелирование азоловых и азиновых фрагментов к хинозолину в продуктах **50–54** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹³C и рентгеноструктурного анализа (на примере соединения **53e**).⁴³

При взаимодействии 2-аминопиридина и 2-амино-5-метилпиридина с тетрафторбензоилхлоридом (**47d**) образуются соли **55**, которые при кипячении в толуоле в присутствии триэтиламина превращаются в пиридо[1,2-*a*]хинозолин-6(6*H*)-оны (**56**). Ангулярная структура полученных трициклических производных **56** подтверждена спектрами ЯМР ¹⁹F, ¹³C, а также двумерными гетероядерными экспериментами HetCOR (Heteronuclear chemical shift

Схема 4



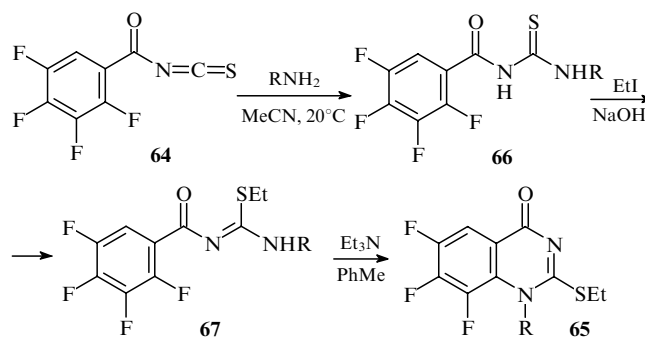
CORrelation) и HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence).⁴⁴



$R = H$ (70%), Me (72%).

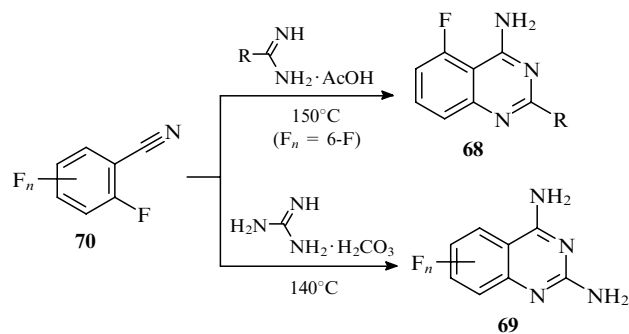
Разработаны новые подходы к синтезу 2-иминохиназолин-4-онов (**57**), имидазо[1,2-*a*]- (**58**), триазоло[1,5-*a*]- (**59**), пиразоло[1,5-*a*]- (**60**) и тиазоло[3,2-*a*]хиназолин-5-онов (**61**), бензотиазоло[3,2-*a*]- (**62**) и бензимидазо[3,2-*a*]хиназолин-7-онов (**63**) на основе реакций тетрафторбензоилхлорида **47d** с *N,N'*-динуклеофилами (схема 5).^{45,46} В соединениях **57–63** атом фтора, который расположен между двумя атомами F, легко замещается на аминогруппу в реакциях со вторичными циклическими аминами.

Тетрафторбензоилизотиоцианат (**64**) был впервые использован нами для синтеза фторсодержащих 1-арилхиназолин-4-онов **65**.⁴⁷ Тетрафторбензоилтиомочевину **66** получали взаимодействием изотиоцианата **64** с ароматическими аминами в ацетонитриле при комнатной температуре. S-Алкилирование тиомочевин **66** и последующая внутримолекулярная циклизация интермедиатов **67** в толуоле в присутствии триэтиламина в течение 3 ч привели к *N*-арилхиназолинонам **65**.



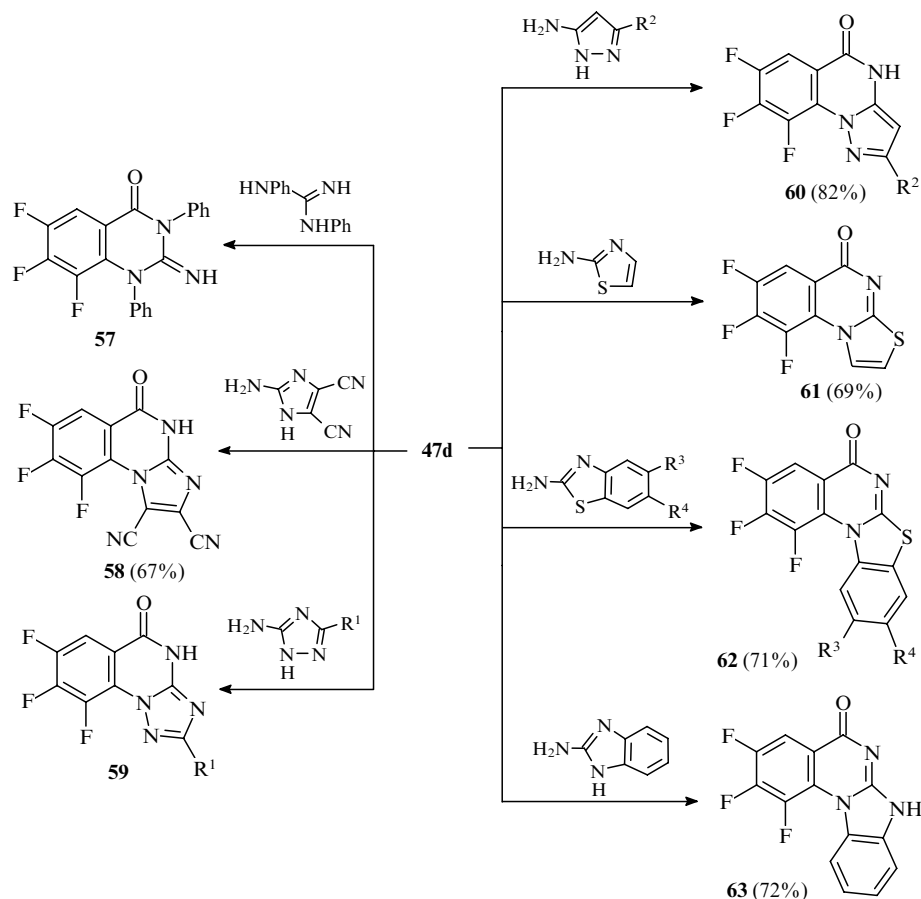
$R = Ph, 4-MeC_6H_4, 2-ClC_6H_4, 2,4-Cl_2C_6H_3$.

Фторированные 4-аминохиназолины **68**, **69** синтезированы из нитрилов фторсодержащих бензойных кислот **70**. Реакцией 2,6-дифторбензонитрила (**70**, $F_n = 6-F$) с формамидинийацетатом или ацетамидинийацетатом в *N,N*-диметилацетамиде при 150°C в атмосфере азота были получены 4-амино-5-фторхиназолины **68**.⁴⁸ Взаимодействие 2,6-дифтор-, 2,5-дифтор-, 2,4-дифтор-, 2,3-дифтор- и пентафторбензонитрилов **70** с гуанидинийгидрокарбонатом в *N,N*-диметилацетамиде при 140°C привело к соответствующим фторсодержащим 2,4-диаминохиназолинам **69**.⁴⁹



$F_n = 3-F, 4-F, 5-F, 6-F, 3,4-F_2, 4,5-F_2, 5,6-F_2, 3,4,5,6-F_4$; $R = H, Me$.

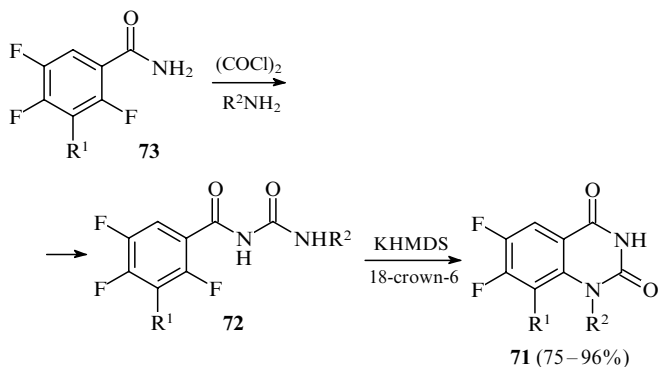
Схема 5



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CF}_3$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Ph}$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{F}$; $\text{R}^4 = \text{H}, \text{OMe}, \text{F}$.

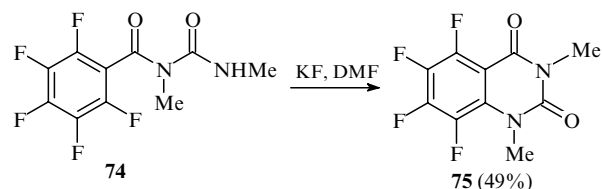
На основе трифторзамещенных бензонитрилов **70** и гуанидингидрокарбоната синтезированы также 5,6-дифтор-, 6,7-дифтор- и 7,8-дифтор-2,4-диаминохинозолины **69**. Отметим, что 2,3,6-трифторбензонитрил в этих условиях превращается исключительно в 2,4-диамино-5,6-дифторхинозолин, в то время как 3-амино-2,6-дифторбензонитрил — в 2,4,8-триамино-5-фторхинозолин.⁵⁰

Хинозолин-2,4-дионы **71** образуются при внутримолекулярной циклизации мочевины **72**, полученных из амидов трифторбензойных кислот **73**. В качестве циклизующего агента используют гексаметилдисилазид калия (KHMDs) в присутствии каталитических количеств 18-краун-6-эфира.³⁹

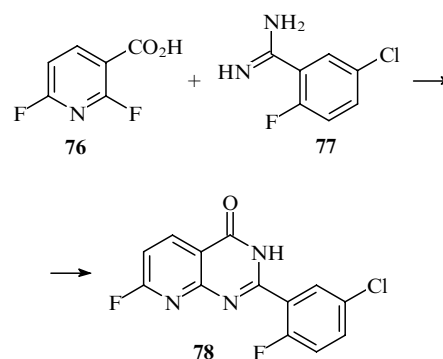


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}$; $\text{R}^2 = \text{Pr}^i, \text{cyclo-Pr}, \text{Ph}$.

При нагревании 1,3-диметил-1-пентафторбензоилмочевины (**74**) с фторидом калия в *N,N*-диметилформамиде образуется тетрафторхинозолин-2,4-дион **75**.⁵¹

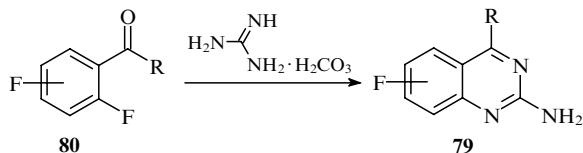


Циклоконденсацией 2,6-дифторникотиновой кислоты (**76**) с амидином **77** был синтезирован азааналог фторсодержащих хинозолинонов — пиридопиримидон **78**.⁵²



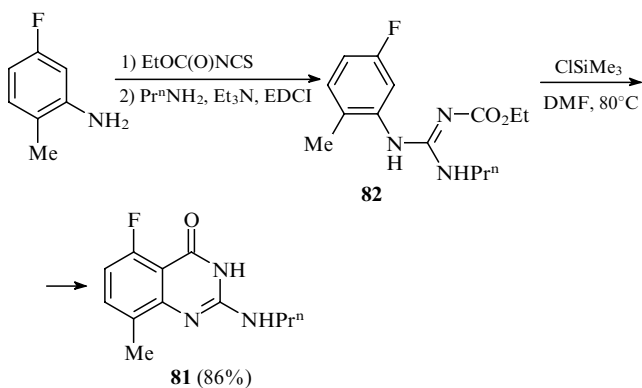
в. Циклоконденсация на основе других фторсодержащих синтонов

Описано получение незамещенных⁵³ и замещенных⁵⁴ по положению 4 фторсодержащих 2-аминохиназолинов **79** нагреванием 2,6-, 2,5- или 2,4-дифторзамещенных бензальдегидов (**80**, R = H) и кетонов (**80**; R = Me, Et, Ph) с гуанидингидрокарбонатом в *N,N*-диметилацетамиде.

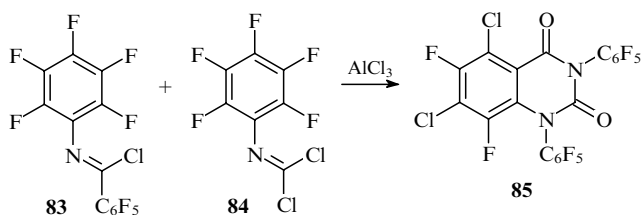


R = H, Me, Et, Ph; изомеры: 2,4-F₂, 2,5-F₂, 2,6-F₂.

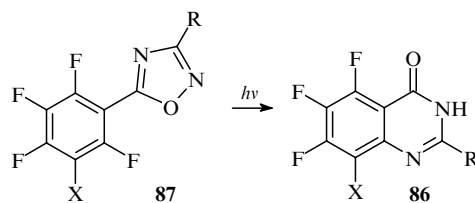
Ключевой стадией нового эффективного метода синтеза 2-алкиламинохиназолин-4(3*H*)-онов **81** является внутримолекулярная циклизация *N*-этоксикарбонилгуанидина **82**.⁵⁵



Оригинальным синтоном для построения скелета фторсодержащих хиназолин-2,4-дионов является *N*-(пентафторфенил)замещенный бензимидазилхлорид **83**. Из последнего при взаимодействии с фосгенимином **84** в присутствии AlCl₃ образуется 1,3-бис(пентафторфенил)-6,8-дифтор-5,7-дихлорхиназолин-2,4-дион (**85**).⁵⁶ В реакции соединения **83** с пентафторбензолом в присутствии AlCl₃ получены три продукта: хиназолиндион **85**, 1,3-бис(пентафторфенил)мочевина и C₆F₅NHC(O)C₆F₅. Структура соединения **85** подтверждена данными PCA.⁵⁶

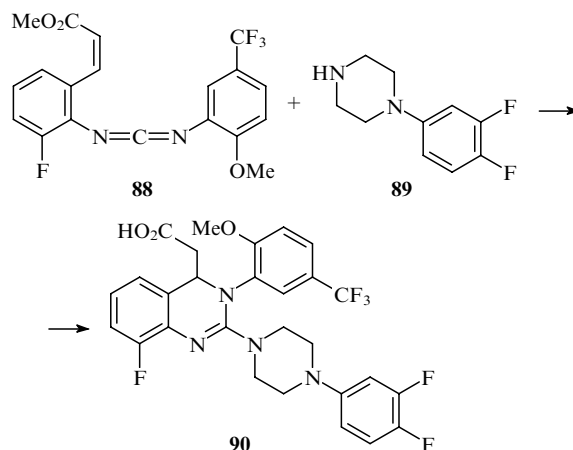


2-Метил- и 2-фенилполифторхиназолин-4(3*H*)-оны (**86**) были синтезированы фотохимическим превращением 3-метил(фенил)-5-полифторфенил-1,2,4-оксадиазолов **87** в абсолютном растворителе (метаноле, ацетонитриле) в присутствии триэтиламина (при λ = 313 нм) или пиридина (при λ = 365 нм).⁵⁷

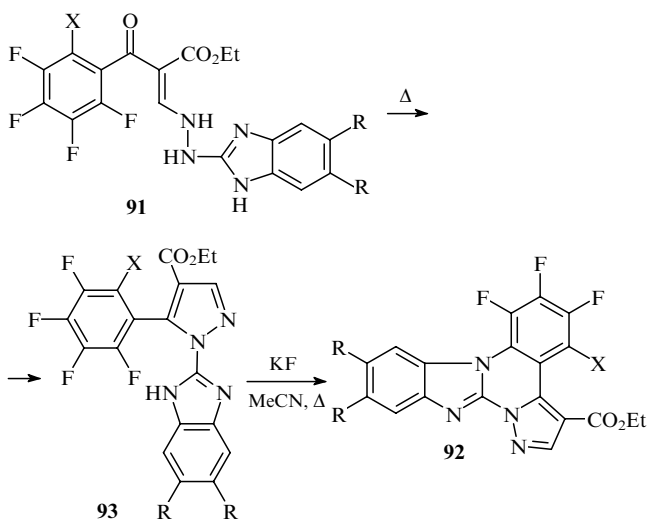


R = Me, Ph; X = H, F.

Конденсация диарилкарбодиимида **88** с 1-(3,4-дифторфенил)пиперазином (**89**) с последующим гидролизом сложнойэфирной группировки приводит к 8-фторхиназолину **90**.⁵⁸



Фторсодержащие 2-бензоил-3-(гетарилгидразино)акрилаты являются интермедиатами в синтезе оригинальных пентациклических производных фторхиназолинов. Например, в результате циклизации этиловых эфиров 3-[β-(бензимидазол-2-ил)гидразино]-2-(полифторбензоил)акриловой кислоты (**91**) в кипящем ацетонитриле в присутствии фторида калия или бензилтриэтиламмонийхлорида получены бензимидазо[1,2-*a*]пиразоло[1,5-*c*]хиназолины **92**. Реакция протекает через промежуточное образование пиразолилзамещенных бензимидазолов **93**.^{59, 60} Структура бензимидазопиразолохиназолина **92** (X = R = H) подтверждена методом PCA.⁶⁰

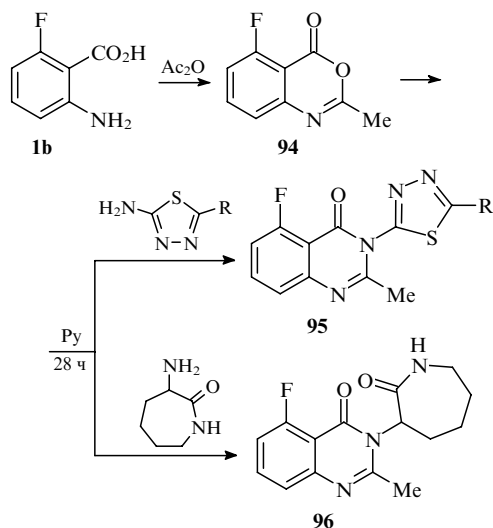


X = H, F; R = H, F, Cl.

г. Превращение фторсодержащих 3,1-бензоксазин-4-онов в хиназолины

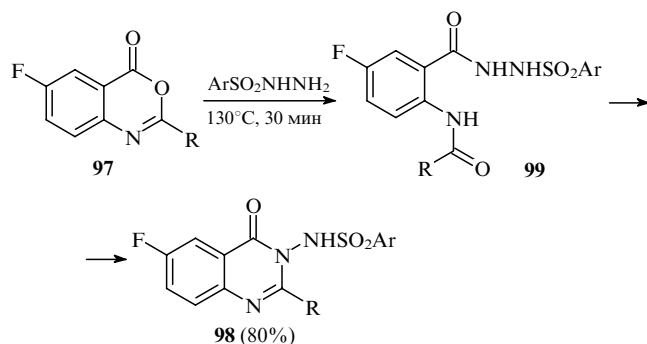
При кипячении 2-метил-5-фтор-3,1-бензоксазин-4-она (**94**) с 2-амино-1,3,4-тиадиазолами или α -амино- ε -капролактамом в сухом пиридине в течение 28 ч образуются 3-замещенные хиназолин-4(3*H*)-оны **95** или **96** соответственно (схема 6).⁶¹

Схема 6



R = Et, cyclo-Pr, Bu¹, CF₃.

Сплавлением сульфогидразидов с 6-фтор-3,1-бензоксазинами **97** при 130°C в течение 30 мин получен ряд сульфонамидов **98**.⁶² Реакция протекает через образование открытых интермедиатов **99**, которые были выделены при проведении процесса в мягких условиях.



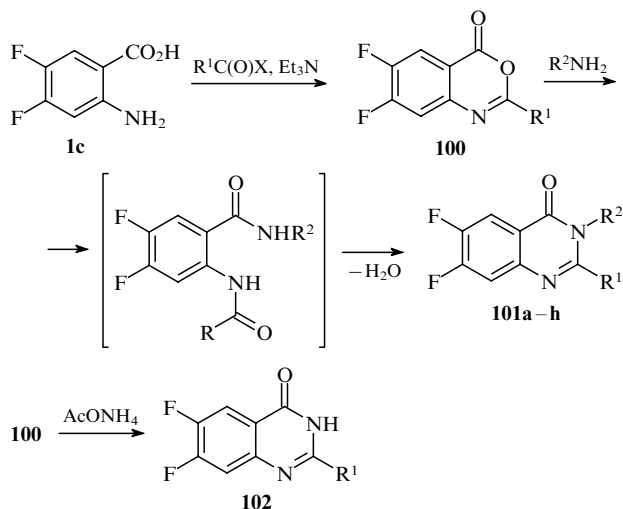
R = Bn, Ph(CH₂)₂, 2-ThCH₂.

2-Метил- и 2-фенил-6,7-дифторбензоксазин-4-оны (**100**) были синтезированы нами из 4,5-дифторантраниловой кислоты (**1c**) кипячением с уксусным ангидридом в течение 1 ч или взаимодействием с бензоилхлоридом в присутствии триэтиламина в сухом хлористом метиле соответственно (схема 7).⁶³

Реакция бензоксазинов **100** с гидразингидратом в кипящем этаноле в течение 3 ч приводит к 3-аминопроизводным 6,7-дифторхиназолин-4(3*H*)-она **101a,g**. С целью получения хиназолинов, содержащих гетероциклические заместители в положении 3, вместо гидразингидрата в реакции с бензоксазинами **100** вводили гетариламины. В результате сплавления реагентов при 170–180°C в течение 20–40 мин

были получены соответствующие 3-гетарил-6,7-дифторхинолин-4(3*H*)-оны **101b–f,h** с выходами 60–80%.⁶³ Сплавление бензоксазинов **100** с ацетатом аммония приводит к хиназолинам **102** (см. схему 7).

Схема 7

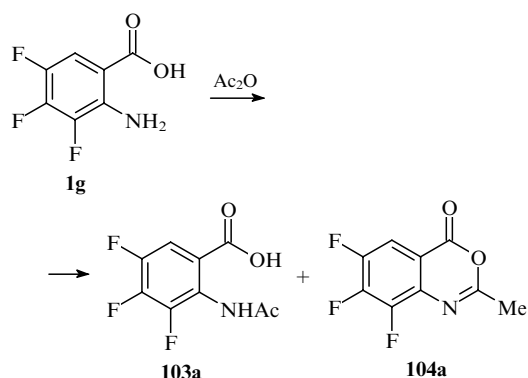


X = OAc, Cl;

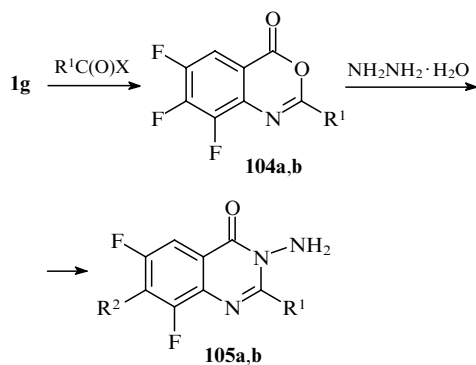
R¹ = Me: R² = NH₂ (**a**), 5-*mpem*-бутилизоксазол-3-ил (**b**),
тиазол-2-ил (**c**), триазол-2-ил (**d**), 5-метилпиразол-3-ил (**e**), 2-Py (**f**);
R¹ = Ph: R² = NH₂ (**g**), 5-*mpem*-бутилизоксазол-3-ил (**h**).

Соединения **101c,e,f** были получены также кипячением бензоксазинона **100** (R¹ = Me) и соответствующих гетариламинов в диметилформамиде в течение 1 ч, однако их выходы в этом случае оказались ниже, чем при сплавлении тех же реагентов. Следует отметить, что при взаимодействии соединений **100** с гетариламинами и гидразингидратом атомы фтора в бензольном кольце сохраняются.

При конденсации 3,4,5-трифторантраниловой кислоты (**1g**) с уксусным ангидридом в отсутствие основания образуется смесь ацильного производного **103a** и бензоксазинона **104a** с преобладанием второго (соотношение 27 : 73, согласно данным спектроскопии ЯМР ¹H).



Использование в этой реакции в качестве конденсирующего агента уксусного ангидрида в смеси с безводным ацетатом натрия позволяет получить исключительно бензоксазином **104a** (нагревание реагентов в течение 2 ч). Взаимодействие трифторантраниловой кислоты **1g** с бензоилхлоридом при комнатной температуре в присутствии триэтиламина в течение 4 ч приводит к бензоксазину **104b** (R¹ = Ph).

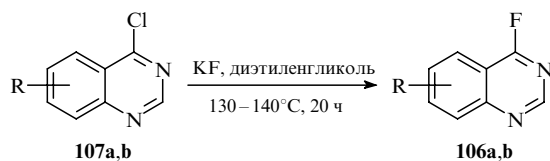


$R^1 = Me, R^2 = NHNH_2$ (a); $R^1 = Ph, R^2 = F$ (b).

Соединения **104a,b** вводили в реакцию с гидразингидратом. В случае бензоксазин-4-она **104a** происходит трансформация бензоксазинонового цикла в хиназолиноновый и замещение атома фтора в бензольном кольце на гидразиногруппу с образованием 3-амино-7-гидразино-2-метил-6,8-дифторхиназолин-4(3*H*)-она (**105a**). В тех же условиях бензоксазинон **104b** превращается в 3-амино-2-фенил-6,7,8-трифторхиназолин-4(3*H*)-он (**105b**) (см.⁶³).

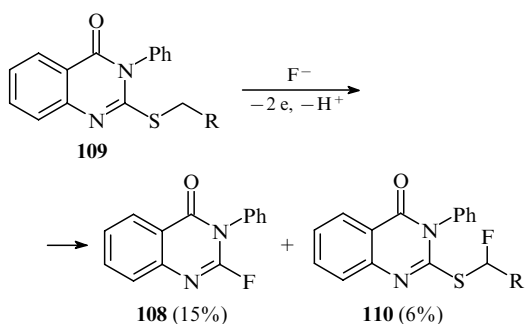
2. Модификация заместителей в гетероцикле

4-Фторхиназолины **106a,b**, содержащие атом хлора или нитрогруппу в бензольном кольце, были синтезированы фторированием соответствующих 4-хлорпроизводных **107a,b**.⁶⁴



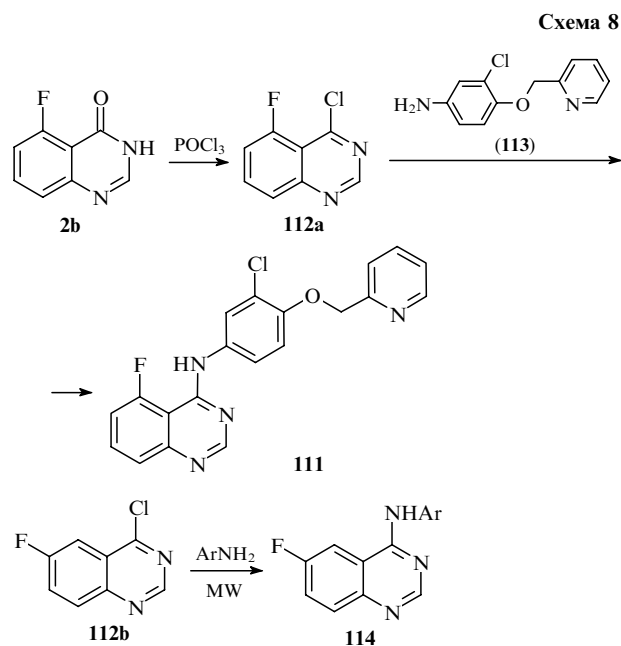
$R = NO_2$ (a), Cl (b).

2-Фторхиназолины **108** образуются при электрохимическом фторировании сульфидов **109**.⁶⁵ В качестве побочных продуктов выделены хиназолины **110**.



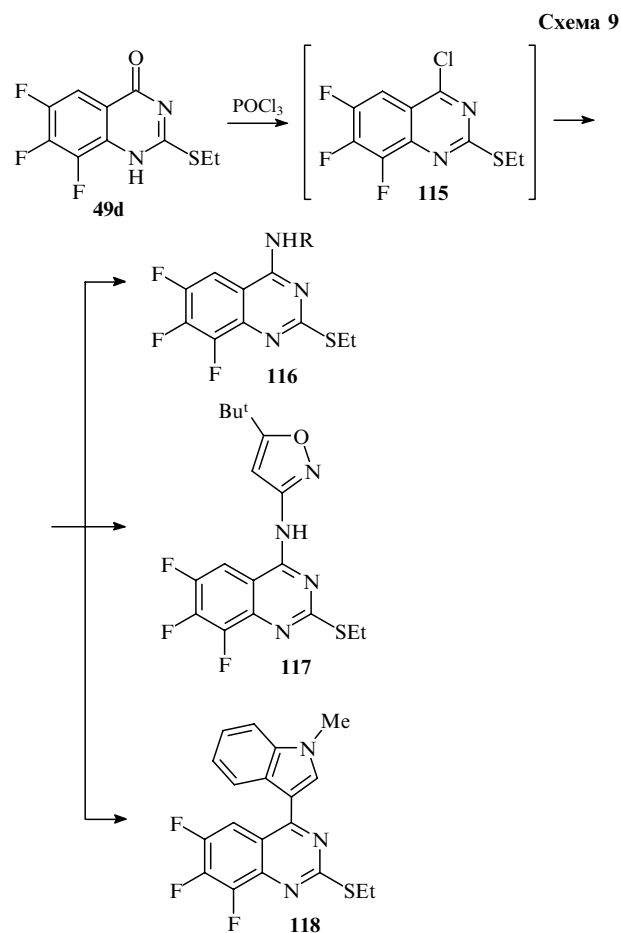
$R = H, Ac, CO_2Et$.

Большое количество работ посвящено модификации фторсодержащих хиназолинов по положению 4. Например, 4-ариламинопроизводное **111** получено хлордезоксигенированием 5-фторхиназолин-4(3*H*)-она (**2b**) с последующим аминированием хлорпроизводного **112a** действием 4-(2-пиридилметокси)-3-хлоранилина (**113**) (схема 8).⁶⁶ Превращение 6-фтор-4-хлорхиназолина (**112b**) в 4-(*N*-ариламино)-6-фторхиназолины **114** осуществлено в условиях микроволнового облучения.²²



$Ar = 2-ClC_6H_4, 3,4-F_2C_6H_3$.

Поскольку в ряду 4-анилинохиназолинов обнаружены ингибиторы нейраминидазы,⁶⁷ представляло интерес получить фторированные 4-анилинохиназолины. В качестве исходного соединения был взят сульфид **49d** (схема 9). Соединение **49d** обрабатывали хлороксидом фосфора, и обра-

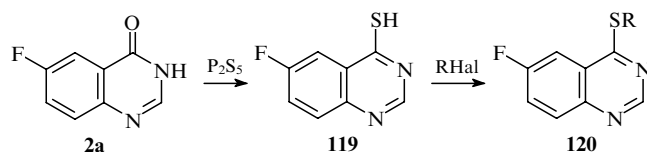


$R = Bn, Ph, 2-ClC_6H_4, 3,4-F_2C_6H_3$.

зовавшийся 4-хлорсодержащий интермедиат **115** вводили в реакции с различными аминами. Так, при взаимодействии с ариламинами и бензиламином в ацетонитриле были получены соединения **116** ($R = \text{Ph}, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{Bn}$), а с 3-амино-5-*трет*-бутилизоксазолом — хиназолин **117**. Успешным оказалось также взаимодействие интермедиата **115** с таким С-нуклеофилом, как *N*-метилиндол; в результате этой реакции был получен 4-(индол-3-ил)хиназолин **118**.⁴¹

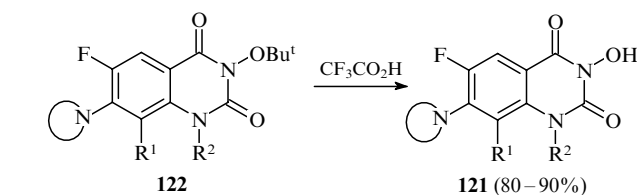
По данной методике были синтезированы аналоги соединений **116**, содержащие в положении 4 замещенную индол-5-иламиногруппу и 4-[(декагидрохинолин-1-ил)карбонил]-3-хлоранилиновый фрагмент.⁶⁸

Обработка соединения **2a** пентасульфидом фосфора и последующие реакции хиназолина **119** с алкил(арил)галогенидами привели к 4-алкил(арил)тио-6-фторхиназолинам **120**.²³

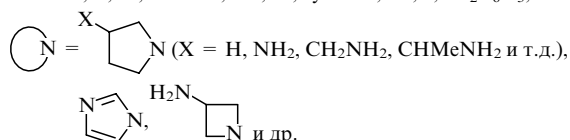


$R = \text{Alk}, \text{Bn}, 2\text{-хлорпиридин-5-илметил}$.

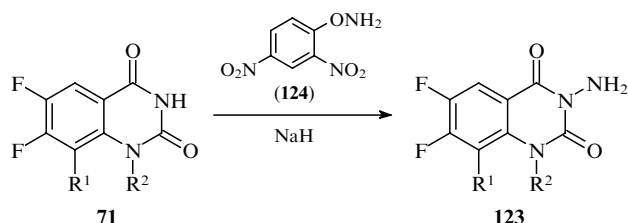
Осуществлен синтез большого ряда 3-замещенных фторсодержащих хиназолинов. Так, 3-гидроксихиназолин-2,4-дионы **121** были получены в результате гидролиза 3-*трет*-бутоксигруппы во фторсодержащих хиназолиндиионах **122**.³⁷



$R^1 = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}; R^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{cyclo-Pr}, \text{Bn}, 2,4\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3$;



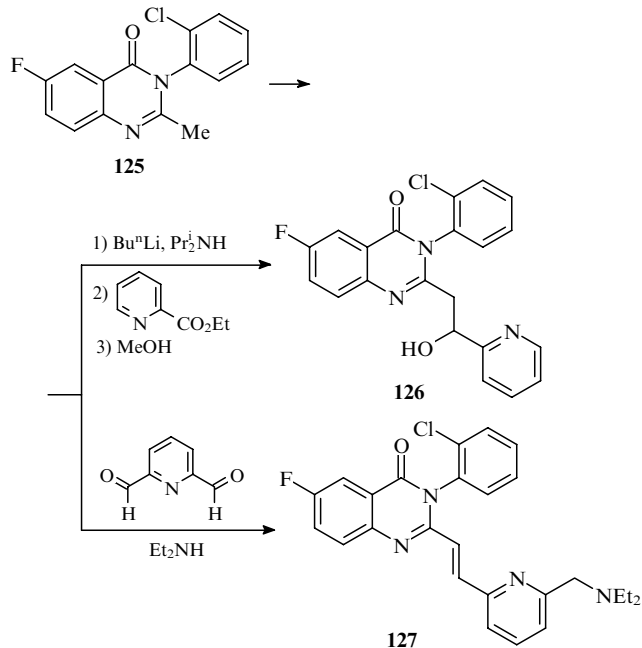
3-Аминохиназолин-2,4-дионы **123** образуются при аминировании хиназолиндиионов **71** *O*-(2,4-динитрофенил)-гидроксиламином (**124**) в присутствии гидрида натрия.³⁹



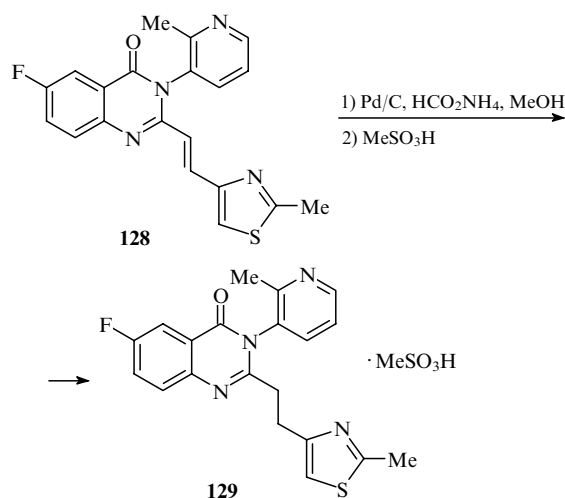
$R^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}; R^2 = \text{Pr}^i, \text{cyclo-Pr}, \text{Ph}$.

Одним из направлений модификации фторсодержащих хиназолинов является конденсация по метильной группе в положении 2. Например, реакция 2-метил-6-фтор-3-(2-хлорфенил)хиназолин-4(3*H*)-она (**125**) с бутиллитием приводит к карбаниону, который после взаимодействия с этиловым эфиром α -пиколиновой кислоты и последующей обработки метанолом дает 2-[2-гидрокси-2-(2-пиридил)этил]-6-фтор-3-(2-хлорфенил)хиназолин-4(3*H*)-он (**126**).⁶⁹ 2-[2-(2-Пиридил)-

винил]-6-фтор-3-(2-хлорфенил)хиназолин-4(3*H*)-он (**127**) образуется при взаимодействии соединения **125** с пиридин-2,6-дикарбальдегидом в диэтиламинах.⁷⁰⁻⁷⁵ Авторами работы ⁷⁶ получена серия аналогов соединения **127**, содержащих различные заместители в пиридиновом фрагменте и в *орто*-положении бензольного кольца при атоме N(3) хиназолина. В этой же работе изучены зависимости между конформациями соединения **127** и ингибированием АМРА-рецептора. В статье ⁷⁷ показано, что такие производные способны к атропоизмерии.

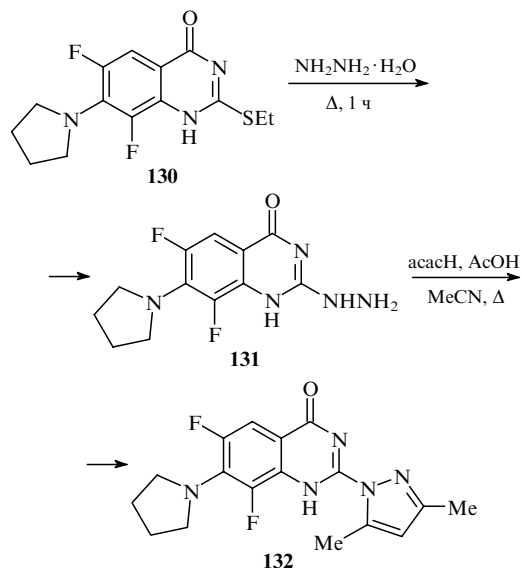


В связи с тем что 2-винилзамещенные монофторированные хиназолины обладают высокой биологической активностью, был синтезирован большой ряд таких соединений и изучены их модификации. Кипячением 3-(2-метилпиридин-3-ил)-2-[2-(2-метилтиазол-4-ил)винил]-6-фторхиназолин-4(3*H*)-она (**128**) с формиатом аммония и палладием на угле в метаноле с последующим взаимодействием с метансульфокислотой получен мезилат 3-(2-метилпиридин-3-ил)-2-[2-(2-метилтиазол-4-ил)этил]-6-фторхиназолин-4(3*H*)-она (**129**).⁷²



Этилтиогруппа в положении 2 хиназолинов **130** легко замещается на гидразиновую при нагревании с гидразинги-

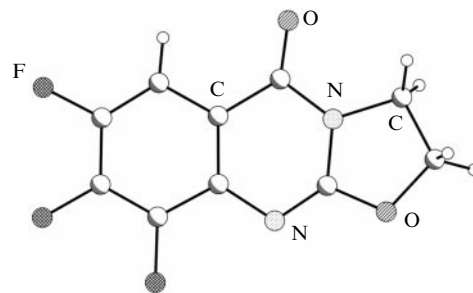
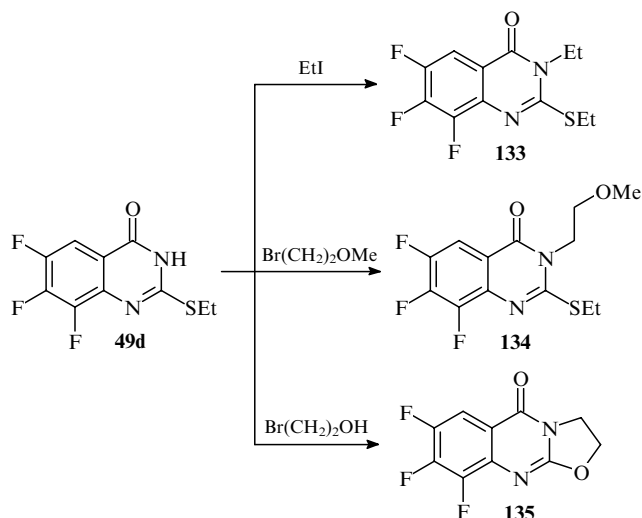
дратом в течение 1 ч. Продукт **131** можно использовать для получения хиnazолинов, содержащих гетероциклический заместитель в положении 2. Например, его взаимодействие с ацетилацетоном (acacH) в кипящем ацетонитриле в присутствии уксусной кислоты привело к 2-пиразолилхиnazолину **132**.⁴¹



Примеры модификации фторсодержащих хиnazолинов по положению 3 в основном представлены реакциями алкилирования.⁴¹ При N-алкилировании хиnazолинона **49d** этилиодидом в присутствии NaOH образуется хиnazолин-4-он **133** (схема 10), а 2-бромэтилметилэфиром — соединение **134**. При взаимодействии хиnazолинона **49d** с 2-бромэтаноном в тех же условиях происходит не только алкилирование, но и внутримолекулярное нуклеофильное замещение этилтиогруппы, приводящее к циклической системе — 2,3H-оксазола[2,3-*b*]хиnazолин-5-ону **135**. Строение соединения **135** доказано методом PCA (рис. 2).

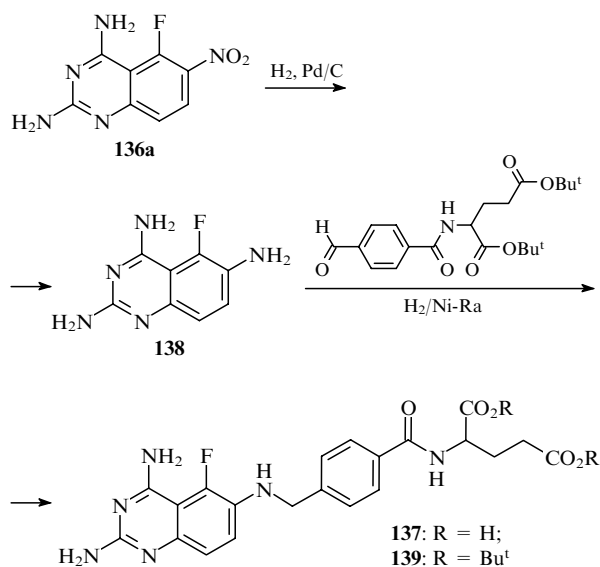
Ряд исследований посвящен модификации заместителей в бензольном кольце фторхиnazолинов. Так, 2,4-диамино-6-нитро-8-фторхиnazолин под действием хлорида олова превращается в 2,4,6-триамино-8-фторхиnazолин. Аналогично 2,4-диамино-7-фторхиnazолин нитруют в положение 6 и

Схема 10

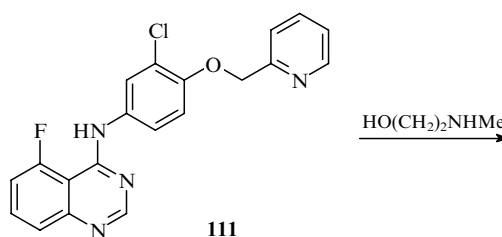
Рис. 2. Молекулярная структура соединения **135**.

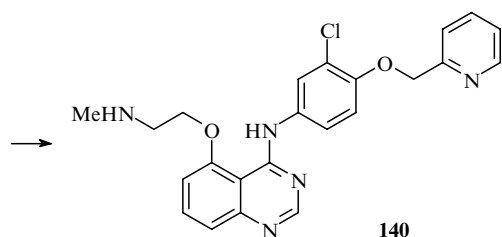
затем восстанавливают до 2,4,6-триамино-7-фторхиnazолина. Полученные 2,4,6-триаминохиnazолины в результате реакции Зандмейера превращаются в 2,4-диамино-8(или 7)-фтор-6-хлорхиnazолины, а 2,4,8-триамино-5-фторхиnazолин — в 2,4-диамино-5-фтор-8-хлорхиnazолин.⁵⁰

На основе 6-нитроизомера **136a** был синтезирован 2,4,6-триамино-5-фторхиnazолин **137**, который можно рассматривать как 5,8-дидезаизоаминоптерин.⁷⁸ Каталитическое гидрирование соединения **136a** приводит к 2,4,6-триаминопроизводному **138**. В результате восстановительной конденсации хиnazолина **138** с ди-*tert*-бутил-*N*-(4-формилбензоил)-L-глутаматом в присутствии никеля Ренея образуется ди-*tert*-бутиловый эфир **139**, который гидролизуются трифторуксусной кислотой до кислоты **137**.



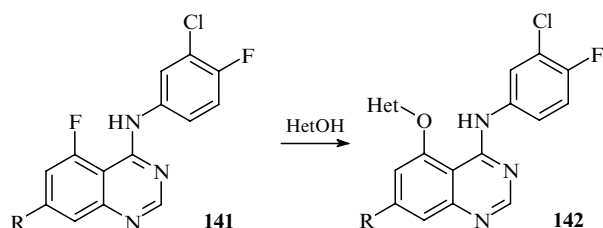
Для синтеза ингибитора тирозинкиназы — соединения **140** — применена реакция замещения атома фтора в 5-фторхиnazолине **111** на остаток 2-(метиламино)этанола.⁶⁶





Взаимодействием 5-гидрокси-7-фторхиназолин-4(3*H*)-она с 3-(*R*)-(+)-диметиламинопирролидином при нагревании в *N*-метилпирролидоне получен соответствующий пирролидинилхиназолин.⁷⁹

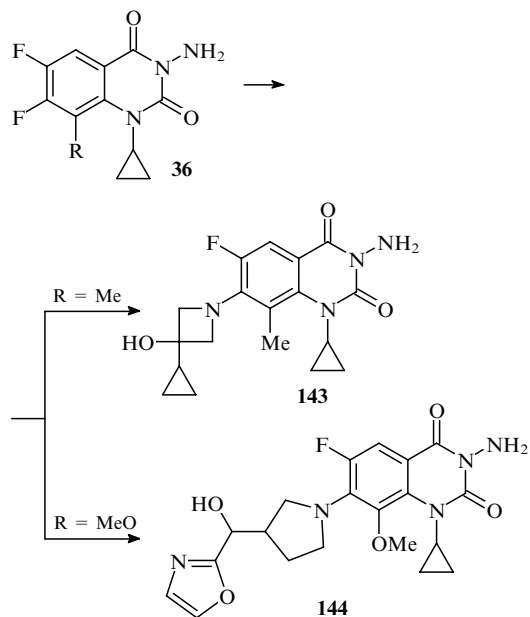
При замещении атома фтора в 4-ариламино-5-фторхинолинах **141** на фрагменты гетероциклических спиртов образуются соединения **142**, обладающие противоопухолевой активностью.⁸⁰



R = OMe, 2-метоксиэтокси, 3-(пирролидин-1-ил)пропокси;
Het — тетрагидрофуран-3-ил, 1-метилпиперидин-4-ил.

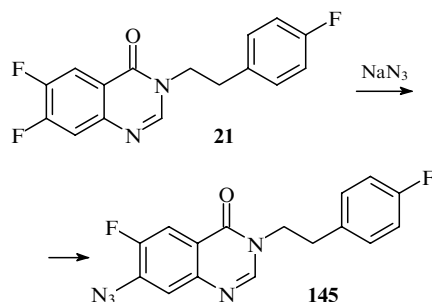
Нуклеофильным замещением атома F в положении 7 в хинолиндионы **31** были введены заместители (циклические амины), присутствующие в антибактериальных препаратах ряда фторхинолонов.³⁷

Взаимодействием 8-метил(или метокси)-6,7-дифторхинолин-2,4-дионов **36** (R¹ = Me, OMe; R² = cyclo-Pr) с 3-гидрокси-3-циклопропилазетидином и с производным пирролидина получены 3-аминохинолин-2,4-дионы **143**, **144**.^{17, 18}

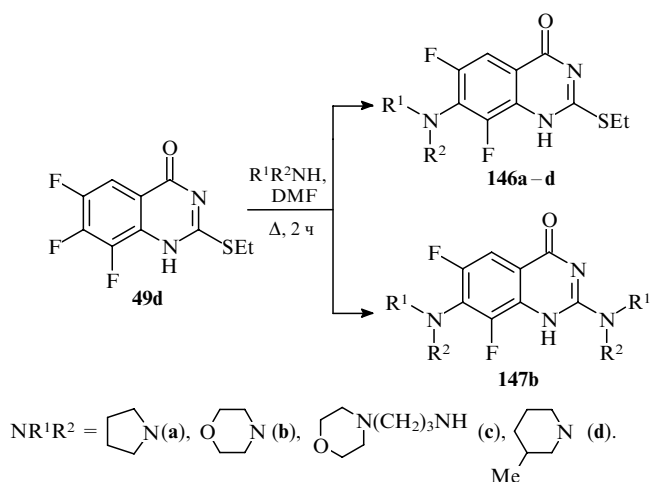


При замещении атома F(7) в хинолиноне **21** на азидо-группу образуется азид **145**, который был использован для

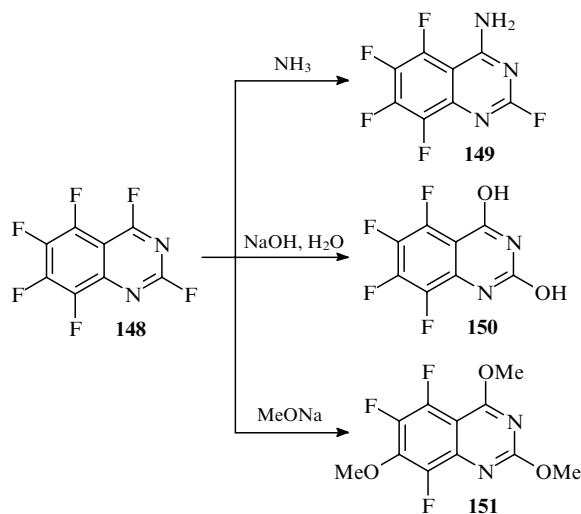
синтеза соединений, перспективных для лечения диабета второго типа (см. ниже).³⁵



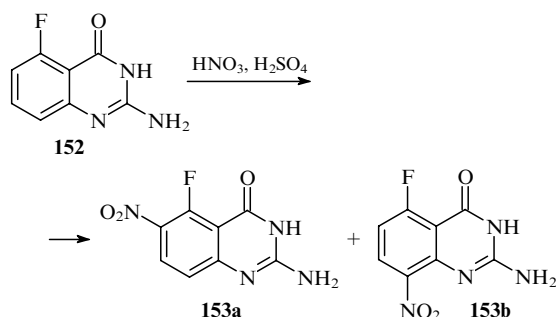
При нагревании хинолинона **49d** с пирролидином, 3-морфолино-1-пропиламином и 3-метилпиперидином в абсолютном ДМФА в течение 2 ч происходит замещение атома F(7) на остаток амина с образованием соединений **146a,c,d**.⁴¹ В аналогичной реакции с морфолином образуется смесь 7-морфолино- (**146b**) и 2,7-бис(морфолино)производных (**147b**).



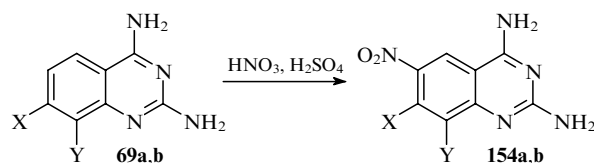
В работе⁸¹ изучены реакции нуклеофильного замещения атомов фтора в 2,4,5,6,7,8-гексафторхинолине (**148**) на amino-, гидрокси- и метоксигруппы. В результате этих реакций были получены фторированные 4-амино- (**149**), 2,4-дигидрокси- (**150**) и 2,4,7-триметоксипроизводные (**151**) хинолина.



Введение заместителей в бензольное кольцо хиnazолина осуществлялось с использованием реакций электрофильного замещения, прежде всего нитрования. Так, при нитровании 2-амино-5-фторхиnazолин-4(3*H*)-она (**152**) смесью азотной и серной кислот образуются 6-нитро- (**153a**) и 8-нитропроизводные (**153b**) в соотношении 4 : 1.⁸²

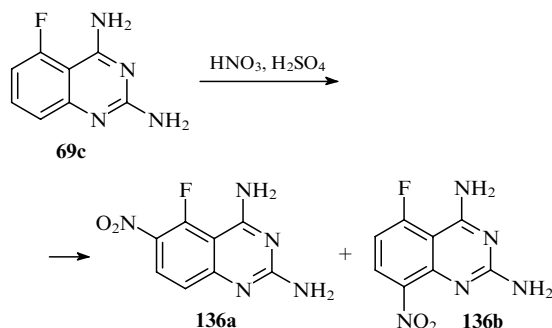


Нитрование 2,4-диамино-8(7)-фторхиnazолинов (**69a,b**) протекает в положении 6 с образованием продуктов **154a,b** соответственно.⁵⁰



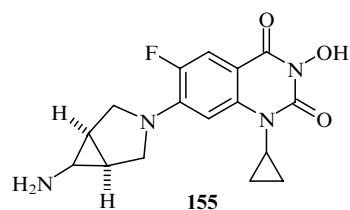
X = H, Y = F (a); X = F, Y = H (b).

В то же время при нитровании диаминохиnazолина **69c** получается смесь 6- и 8-нитропроизводных **136a,b** в соотношении 2 : 1, которые были разделены хроматографическими методами.⁷⁸



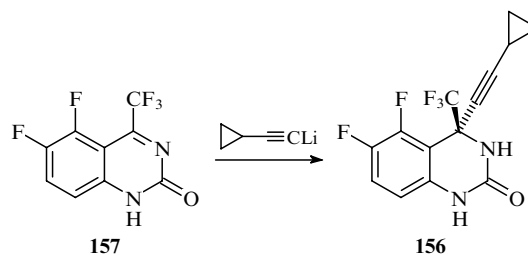
3. Биологическая активность фторпроизводных хиnazолина

В ряду фторсодержащих 3-гидроксихиnazолин-2,4-дионов выявлены соединения, обладающие антибактериальной активностью, однако активность большинства из них ниже, чем у ципрофлоксацина. Наиболее активным антибактериальным агентом является соединение **155**.³⁷

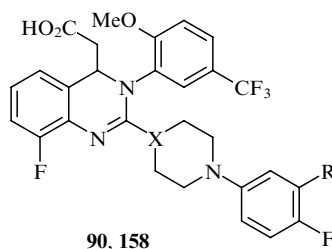


У производных 3-аминохиnazолин-2,4-дионов — соединений **143**, **144** — также обнаружено антибактериальное действие.^{17, 18, 83, 84}

5,6-Дифтор-3,4-дигидрохиnazолидин-2(1*H*)-он **156** ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ,^{85, 86} это соединение синтезируют присоединением циклопропилацетиленида к 4-трифторметилхиnazолин-2-ону **157** в присутствии хирального катализатора.²⁰



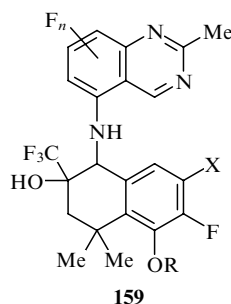
Производные (8-фтор-3,4-дигидрохиnazолин-4-ил)уксусной кислоты **90**, **158** активны в отношении цитомегаловируса человека.²⁴



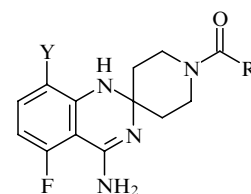
X = CH (**158**), N (**90**); R = Me, F.

4-Ариламинопроизводные 6,7,8-трифтор-2-метилтиохиnazолинов (типа **116**) проявляют активность в отношении семейства покс-вирусов.⁸⁷

8-Фтор-, 7-фтор- и 7,8-дифторпроизводные 5-амино-2-метилхиnazолина **159**, аминогруппа которых содержит в качестве заместителя остаток 2-гидрокси-4,4-диметил-2-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина, а также спиро-соединения **160** обладают противовоспалительным действием.^{88, 89}

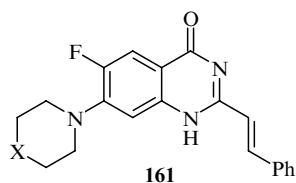


X = Me, Cl; R = H, Me;
F_n = 7-F, 8-F, 7,8-F₂.



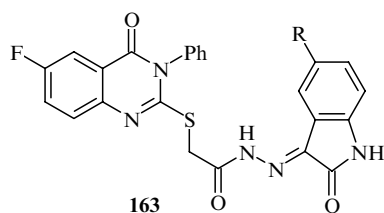
Y = H, F; R = 2-Th, 4-NCC₆H₄.

2-Стирил-6-фторхиnazолин-4(1*H*)-оны **161** и **162**, имеющие в положении 7 гетероциклический заместитель, проявляют антитрипаносомную активность.⁹⁰



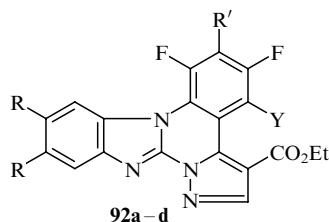
X = CH₂ (**161**), NMe (**162**).

4-(*N*-Ариламино)-6-фторхиназолины и фторхиназолины **30** активны в отношении ряда линий опухолевых клеток (PC3, BGC823, ВСаp-37 и др.).^{22, 25} Активность 5-фтор-5,8-дидезаизоаминоптерина **137** в отношении лейкемии L1210 сопоставима с активностью метотрексата.⁷⁸ Противоопухолевое действие было выявлено также у соединений **50e**, **52e** и 2-меркаптохиназолин-4-онов **163**.^{43, 91}



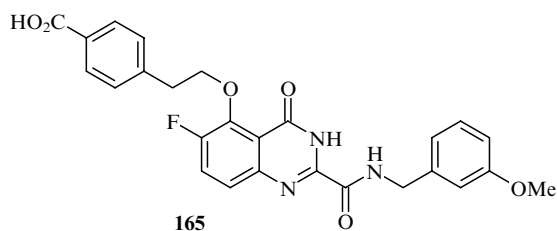
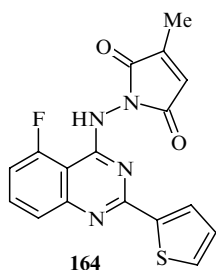
R = H, Cl, F, Br, Me.

Производные **92a–d** проявляют достаточно высокую противоопухолевую активность, особенно в отношении опухолей SK-Mel-5 (меланомы) и ACHN (рак почек).⁹²



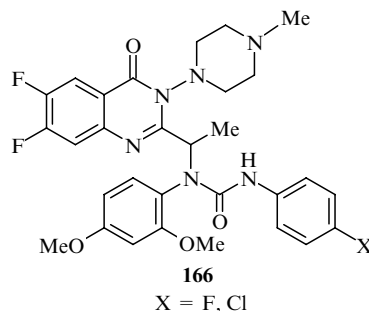
Y = R = H; R' = F (**a**); Y = R = R' = F (**b**); Y = H, R = Br, R' = F (**c**); Y = R = H, R' — 4-метилпиперазин-1-ил (**d**).

4-Амино-2-(2-тиенил)-5-фторхиназолин **164**, содержащий при аминогруппе фрагмент 3-метил-1-пирролин-2,5-диона, эффективен при лечении артрита.¹⁵



Соединение **165**, полученное реакцией *N*-(3-метоксифенил)метил-4-оксо-5,6-дифтор-(3*H*)-хиназолин-2-карбоксамид с 4-(2-гидроксиэтил)бензойной кислотой, может быть использовано для лечения остеоартрита и ревматоидного артрита.¹⁹ 2-(2-Гидроксифенил)-3-фенилэтил-7-фторхиназолин-4(3*H*)-он рекомендован для лечения остеопороза.⁹³

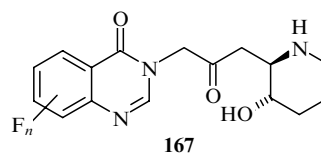
Хиназолиноны **24** обладают противогрибковой активностью в отношении *Aspergillus fumigatus* благодаря фрагменту в положении 3. Такой же фрагмент содержится в противогрибковых препаратах флюконазол и итраконазол.³⁶ 6,7-Дифторхиназолиноны **166** и их аналоги могут быть использованы для лечения грибковых заболеваний, вызванных *Candida albicans* и *C. glabrata*.^{94–96}



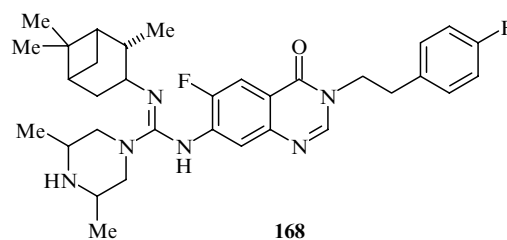
X = F, Cl

4-Алкил(арил)тио-6-фторхиназолины проявляют фунгицидную активность, причем особенно эффективны такие соединения для подавления роста клеток *Fusarium oxysporum*. 6-Фтор-4-этилтиохиназолин и 6-фтор-3-этилхиназолин-4(3*H*)-он по ингибирующему действию превосходят препарат химексазол.^{23, 97}

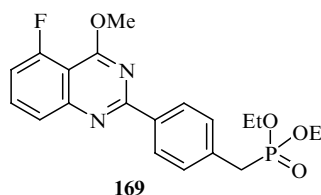
5(6)-Фтор- и 5,6-дифторхиназолин-4(3*H*)-оны **167** обладают антималярийной активностью.⁹⁸ Производное 7-гуанидинохиназолинона **168** может быть использовано для лечения ожирения и диабета второго типа.³⁵

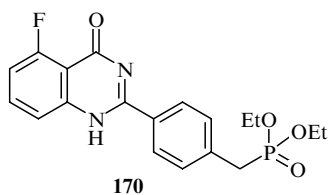


F_n = 5-F, 6-F, 5,6-F₂.

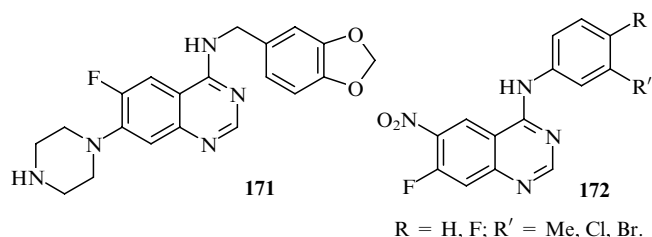


Диэтилфосфонаты 5-фторхиназолинов (**169**, **170**) снижают уровень триглицеридов и общий уровень холестерина в крови.⁹⁹

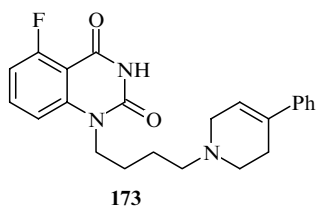




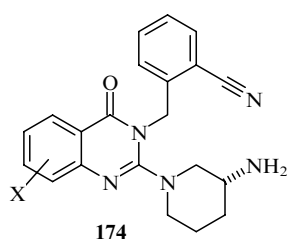
Производное 7-пиперазино-6-фторхиназолина **171** ингибирует продуцирование α -TNF и пролиферацию Т-клеток.¹⁶ 4-Ариламино-6-нитро-7-фторхиназолины **172** являются ингибиторами тирозинкиназы.^{100, 101} В ряду 4-пиперазино-7-фторхиназолинов выявлены антагонисты PDGFR-тирозинкиназы.¹⁰²



5-Фторхиназолин-2,4-дион **173** ингибирует поли(аденозиндифосфатрибозо)полимеразу-1.¹⁰³



Фторсодержащие хиназолин-4(3H)-оны **174** (X = 5-F, 6-F) ингибируют дипептидилпептидазу-4, связывание 3-цианобензил-2-[3-(R)-аминопиперидин]хиназолин-4-она **174** (X = H) с активным сайтом фермента представлено на рис. 3.¹⁰⁴



X = H, 5-F, 6-F.

Показано, что 4-[(1S)-1-метил-2,2-дифенилэтиламино]-6,7-дифторхиназолин (**175**) является ингибитором скиталондегидратазы. Исследование комплекса ингибитор-фермент позволило сделать вывод о формировании водородной связи между хиназолином и амидной группой остатка Asn131 белковой цепи.¹⁰⁵ 4-Пиперазинопроизводное 6,7-дифторхиназолина **176** ингибирует фосфорилирование фактора роста PDGFR.¹⁰⁶

Фторсодержащие производные диаминохиназолина, ингибирующие дигидрофолатредуктазу, описаны в работе¹⁰⁷.

2-(Гетарилвинил)-6-фтор-3-(2-хлорфенил)хиназолин-4(3H)-оны, в том числе соединения **127**⁷⁰⁻⁷⁵ и **177**,^{30, 108-110} являются нейропротекторами и антагонистами AMPA-рецептора. Они представляют интерес в качестве основы для

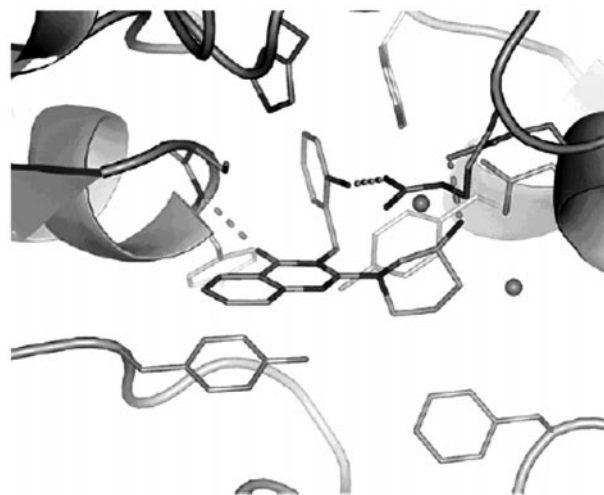
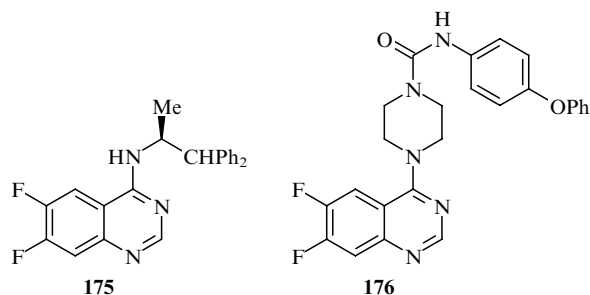
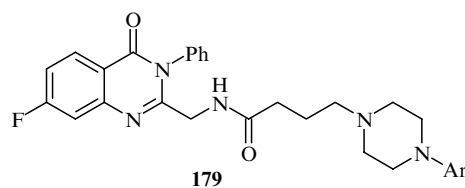
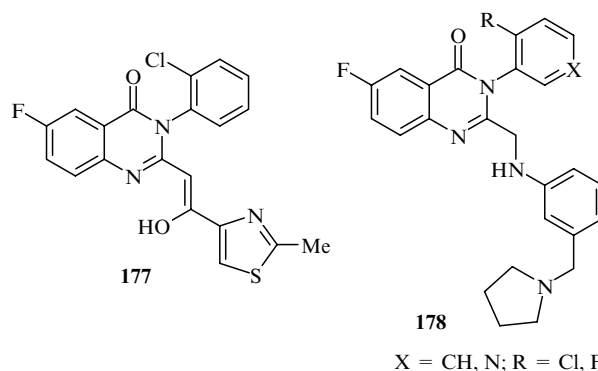


Рис. 3. Связывание 3-цианобензил-2-[3-(R)-аминопиперидино]-хиназолин-4-она **174** (X = H) с активным центром дипептидилпептидазы-4.¹⁰⁴



создания лекарственных средств для лечения эпилепсии и болезни Паркинсона. Соединения **178** обладают нейропротекторными свойствами,¹¹¹ а производные **179** являются антагонистами рецептора 5-гидрокситриптамина (5-HT₇).¹¹²

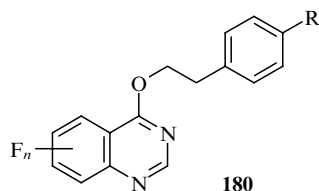


Фторированные хиназолины, содержащие в положении 4 замещенную индол-5-иламиногруппу либо 4-[(декагидрохинолин-1-ил)карбонил]-3-хлоранилиновый фрагмент, — антагонисты CB₁-рецепторов.⁸⁰

Ряд фторсодержащих хиназолинов (**6**, **49**, **92**, **101**, **116**, **132**, **149**) показал туберкулостатическую активность в отношении

Micobacterium tuberculosis H₃₇Rv. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) составляют 0.36–0.75 мкг·мл⁻¹ (см.^{113, 114}).

Следует отметить также фторхиназолины, перспективные для применения в сельском хозяйстве. Например, 8-фтор-4-(2-{4-[4-(трифторметил)фенокси]фенил}этокси)хиназолин (**180**, R = 4-CF₃C₆H₄O; F_n = 8-F) проявляет гербицидную активность.¹¹⁵ Другие производные **180** способны предотвращать поражение пшеницы мильдью.¹¹⁶



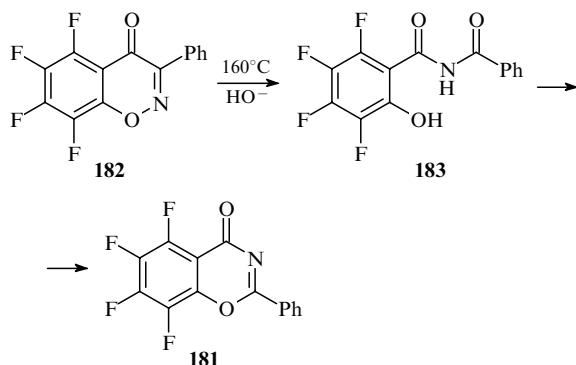
F_n = 5-F, 6-F, 7-F, 8-F, 6,7-F₂;

R = Bu^t, Ph, CF₃CH₂O, 4-MeC₆H₄O, 4-CF₃C₆H₄O.

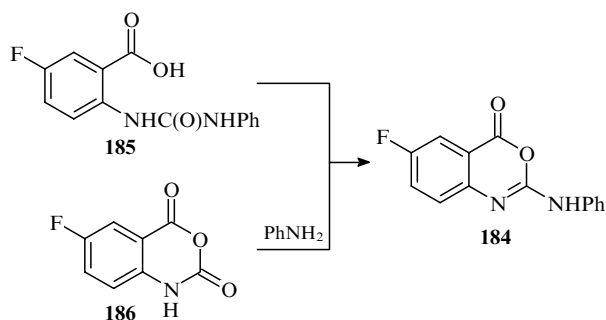
III. Окса- и тиааналоги хиназолинов

1. Синтез фторсодержащих 1,3- и 3,1-бензоксазинов

Сведения о синтезе фторсодержащих 1,3- и 3,1-бензоксазинов крайне ограничены. Например, 5,6,7,8-тетрафтор-1,3-бензоксазин-4-он **181** образуется из соответствующего 1,2-бензоксазинона **182** при раскрытии цикла в щелочной среде и последующей циклизации интермедиата **183**.¹¹⁷



2-Анилино-6-фтор-3,1-бензоксазин-4-он (**184**) был получен двумя путями: циклизацией производного антралиновой кислоты **185** и реакцией бензоксазиндиона **186** с анилином.¹¹⁸

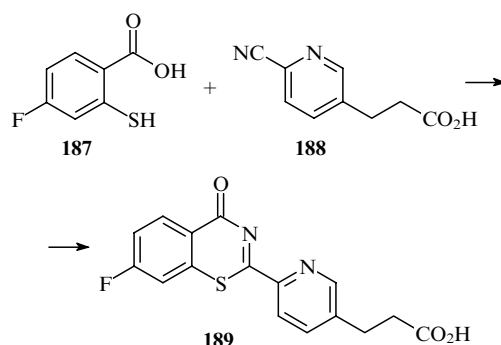


В результате реакции защищенного гидразид антралиновой кислоты (**39e**, R = H) с трифосгеном региоселективно образуется 3,1-оксазин **41e** (R = H) (см. раздел II.1.a).³⁹

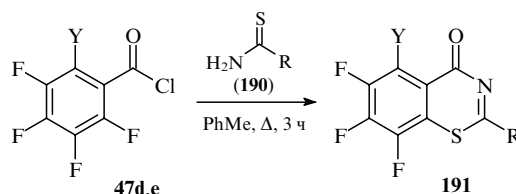
3,1-Бензоксазин-4-оны, содержащие различное число атомов фтора в бензольном кольце, синтезированы нами и использованы как интермедиаты в синтезе хиназолинов (см. соединения **94**, **97**, **100**, **104**).

2. Синтез фторсодержащих 1,3-бензотиазинов

Реакцией 2-мерkapто-4-фторбензойной кислоты (**187**) с замещенным пиридин-2-карбонитрилом **188** получено производное 7-фтор-1,3-бензотиазин-4-она **189**.²¹



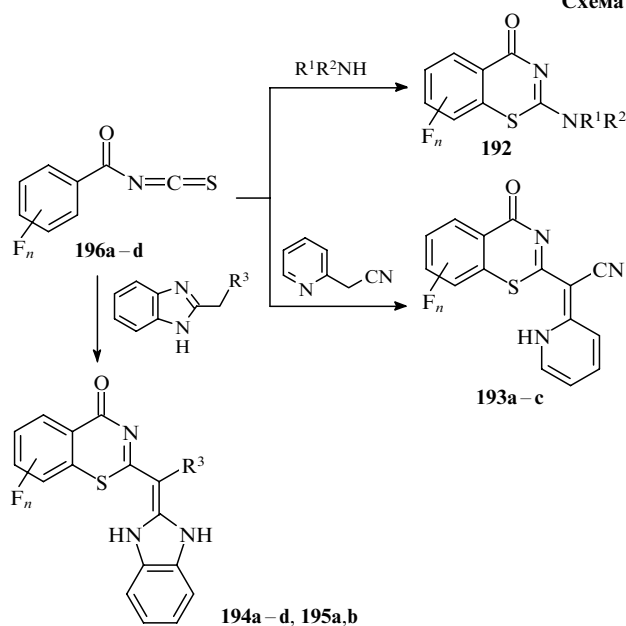
Синтезирован ряд полифторсодержащих бензотиазинов. Так, при нагревании тетра(пента)фторбензоилхлоридов (**47d,e**) с тиамидами **190** в толуоле в течение 3 ч нами получены 2-замещенные полифтор-1,3-бензотиазин-4-оны **191** с выходами 59–80%.^{119, 120} Следует отметить, что промежуточные N-ацилированные производные в этих условиях выделить не удалось.



Y = H (**47d**), F (**47e**); R = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-Py.

Для синтеза фторсодержащих 1,3-бензотиазин-4-онов **192–195** в качестве предшественника использовали фторбензоилизотиоцианаты **196a–d**. Реакции соединений **196** с аминами, а также с бензимидазолами и пиридинами, содержащими активную метиленовую группу, приведены на

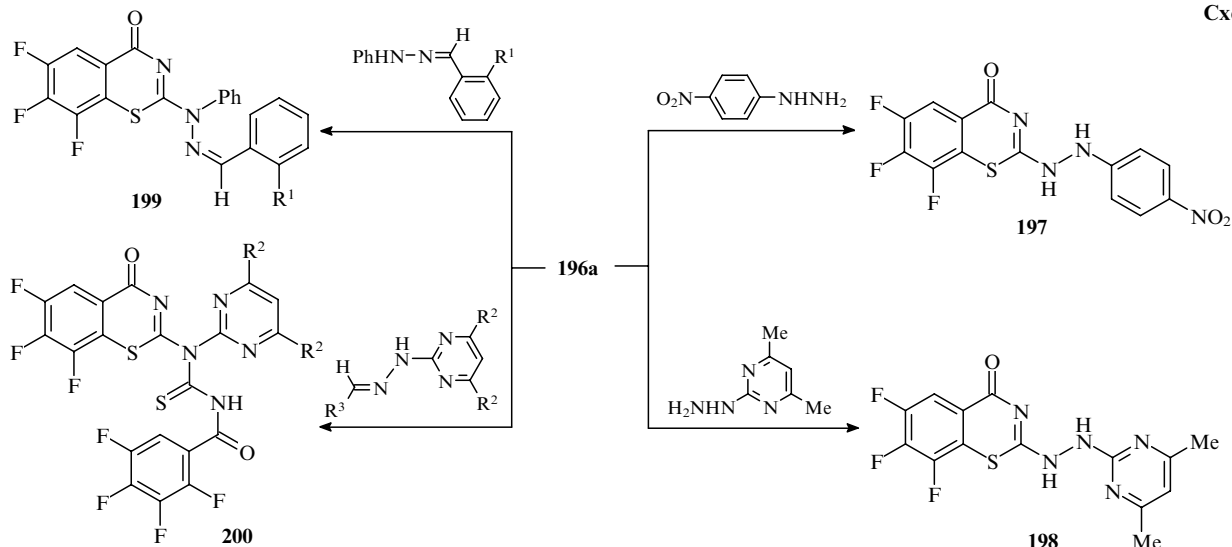
Схема 11



F_n = 2,3,4,5-F₄ (**a**), 2,3,4-F₃ (**b**), 4-F (**c**), 2-F (**d**);

R¹R²NH = HetNH₂, морфолин и др.; R³ = CN (**194**), Bz (**195**).

Схема 12



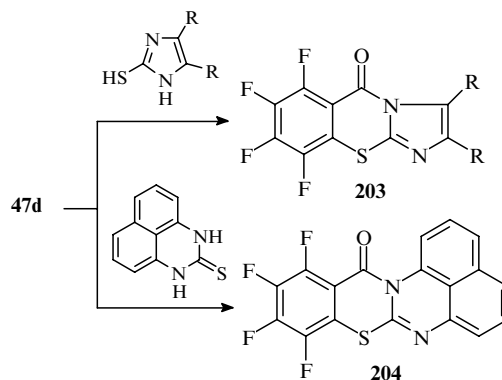
$R^1 = \text{H, OH; } R^2 = \text{Me, Ph; } R^3 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4$.

схеме 11.^{119, 121–123} По аналогичной методике удалось синтезировать и монофторпроизводные **193c** и **194c,d**.²⁷

При взаимодействии тетрафторбензоилизотиоцианата **196a** с гидразинами и гидразонами образуются фторсодержащие бензотиазиноны **197–200** (схема 12).¹²⁴

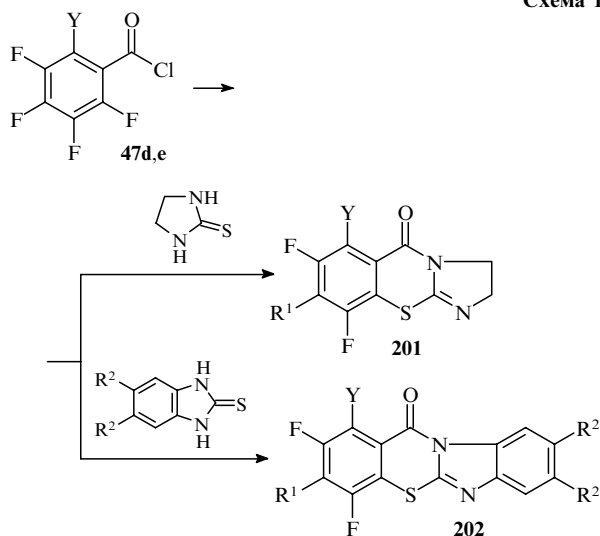
Имидазо- (**201**, $R^1 = \text{F}$) и бензимидазоаннелированные 1,3-бензотиазин-4-оны (**202**, $R^1 = \text{F}$) получены нами реакцией полифторбензоилхлоридов **47d,e** с имидазолидин-2-тионом и бензимидазолин-2-тионами в качестве S,N-динуклеофилов. Процесс протекает при нагревании реагентов в толуоле или пиридине. Нуклеофильным замещением атомов фтора в положении 7 синтезирован ряд производных **201**, **202** ($R^1 = \text{Nu}$, где Nu — фрагмент вторичного циклического амина) (схема 13).¹²⁵

Реакцией 4,5-дизамещенных 2-меркаптоимидазолов с хлорангидридом **47d** при нагревании в пиридине получены имидазо[2,1-*b*]-1,3-бензотиазин-4-оны **203**.¹²⁶ Взаимодействие соединения **47d** с дианионом, генерированным из перимидин-2-тиона действием *n*-бутиллития, приводит к конденсированной системе бензотиазиноперимидина **204**.¹²⁷

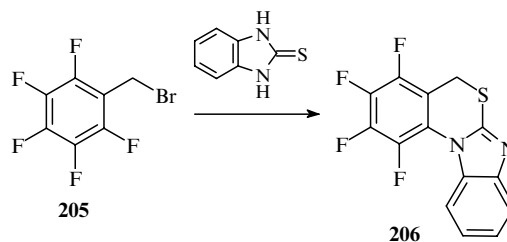


$R = \text{H, Me, Ph}$.

Схема 13



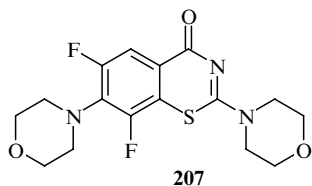
$Y = \text{H, F; } R^1 = \text{F, Nu; } R^2 = \text{H, F, Cl, Me}$.



3. Биологическая активность фторсодержащих окса- и тиааналогов хиназолина

В ряду фторированных 1,3-бензотиазин-4-онов выявлены соединения, обладающие туберкулостатической активностью.¹²⁸ Ниже приведены значения МИК для таких производных в отношении *Micobacterium tuberculosis* H₃₇R_v.

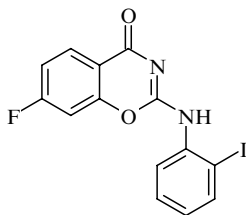
Соединение	Заместители	МИК, мкг · мл ⁻¹
191	$Y = \text{H, } R = 2\text{-Py}$	0.3
194b	—	0.36
201	$Y = \text{H, } R^1 = \text{морфолино}$	0.1
207	—	0.36



207

2-Пиридинзамещенный 7-фтор-1,3-бензотиазин-4-он **189** — перспективное средство для лечения заболеваний сердца и ЦНС.²¹

2-(2-Иоданилино)-7-фтор-1,3-бензоксазин-4-он (**208**) ингибирует протеазу C1g комплемента и может быть использован для лечения воспалительных процессов.¹¹⁸



208

В работе¹²⁹ сообщается о применении различных производных фторбензоксазина, фторбензотиазина и фторхиноксалина в сельском хозяйстве.

* * *

Из приведенных в настоящем обзоре данных можно видеть, что для синтеза фторсодержащих хиназолинов и хиназолинонов, а также их аза- и тиааналогов эффективны реакции циклоконденсации на основе фторированных «строительных блоков». Перспективы использования фторсодержащих бензацинов для практических целей, в первую очередь в качестве медицинских препаратов, стимулирует развитие синтетических подходов к этим гетероциклам, а также исследование путей их модификации.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Ведущих научных школ НШ-9178.2006.3 и Программы по фундаментальным исследованиям и высшему образованию (Basic Research and Higher Education Program, BRHE) (грант CRDF BP2M05).

Литература

- P.S.Reddy, P.P.Reddy, T.Vasantha. *Heterocycles*, **60**, 183 (2003)
- WO 2007/110868; *Chem. Abstr.*, **147**, 427370 (2007)
- V.Alagarsamy, V.R.Solomon, M.Murugan, R.Sankaranarayanan, P.Periyasamy, R.Deepa, T.D.Anandkumar. *Biomed. Pharmacother.*, **62**, 454 (2008)
- N.M.Raghavendra, P.Thampi, P.M.Gurubasavarajawamy, D.Sriram. *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1615 (2007)
- F.Ciardello. *Drugs*, **60**, 25 (2000)
- WO 2005/030131; *Chem. Abstr.*, **142**, 373855 (2005)
- H.Kikuchi, K.Yamamoto, S.Horoiiwa, S.Hirai, R.Kasahara, N.Hariguchi, M.Matsumoto, Y.Oshima. *J. Med. Chem.*, **49**, 4698 (2006)
- B.L.Chenard, W.H.Welch, J.F.Blake, T.W.Butter, A.Reinhold, F.E.Euring, F.S.Menniti, M.J.Pagnozzi. *J. Med. Chem.*, **44**, 1710 (2001)
- M.Gütschow, U.Neumann, J.Sieler, K.Eger. *Pharm. Acta Helv.*, **73**, 95 (1998)
- E.Colson, J.Wallach, M.Hauteville. *Biochimie*, **87**, 223 (2005)
- Пат. 1897880 Европа (2008)
- Е.Г.Пароникян, И.С.Сиракян, А.С.Норавян. *Хим.-фарм. журн.*, **28**, 20 (1994)
- WO 2002/0218356; *Chem. Abstr.*, **136**, 232307 (2002)
- A.M.Thayer. *Chem. Eng. News*, **84** (33), 15 (2006)
- M.S.S.Polanki, P.E.Erdman, M.Ren, M.Suto, B.L.Bennett, A.Manning, L.Ransone, C.Spooner, S.Desai, A.Ow, R.Totsuka, P.Tsao, W.Toriumi. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 4077 (2003)
- M.Tobe, Y.Isobe, H.Tomizawa, T.Nagasaki, F.Obara, H.Hayashi. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 609 (2003)
- WO 2005/026153; *Chem. Abstr.*, **142**, 316857 (2005)
- WO 2005/026154; *Chem. Abstr.*, **142**, 33638 (2005)
- WO 2005/105760; *Chem. Abstr.*, **143**, 460174 (2005)
- WO 2001/070707; *Chem. Abstr.*, **135**, 272980 (2001)
- Пат. 1424336 Европа; *Chem. Abstr.*, **138**, 238199 (2004)
- P.-Q.Zhang, B.-A.Song, S.Yang, L.-H.Jin, D.-Y.Hu, G.Liu, W.Xue. *Chin. J. Org. Chem.*, **26**, 1275 (2006)
- G.-F.Xu, B.-A.Song, P.S.Bhadury, S.Yang, P.-Q.Zhang, L.-H.Jin, W.Xue, D.-Y.Hu, P.Lu. *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 3768 (2007)
- WO 2005/047278; *Chem. Abstr.*, **143**, 7722 (2005)
- R.J.Abdel-Jalil, H.M.Aldoqum, M.T.Ayoub, W.Voelter. *Heterocycles*, **65**, 2061 (2005)
- Ю.М.Воловенко, О.В.Хиля, Т.А.Воловенко, Т.В.Шоков. *Химия гетероцикл. соединений*, 350 (2002)
- А.А.Лаева, Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, Т.В.Трашкова, В.Н.Чарушин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1758 (2007)
- Э.В.Носова, А.А.Лаева, Т.В.Трашкова, А.В.Головченко, Г.Н.Липунова, П.А.Слепухин, В.Н.Чарушин. *Журн. орг. химии*, **45**, 2009 (в печати)
- G.A.Roth, J.J.Tai. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 2051 (1996)
- D.J.Connolly, D.Cusack, T.P.O.Sullivan, P.S.Guiry. *Tetrahedron*, **61**, 10153 (2005)
- J.B.Jiang, D.P.Hesson, B.A.Dusak, D.L.Dexter, G.L.Kang, E.Hamel. *J. Med. Chem.*, **33**, 1721 (1990)
- A.V.Ivachtchenko, S.M.Kovalenko, O.G.Drushlyak. *J. Combin. Chem.*, **5**, 775 (2003)
- L.J.Wilson. *Org. Lett.*, **3**, 585 (2001)
- D.S.Yoon, Y.Han, T.M.Stark, J.C.Haber, B.T.Gregg, S.B.Stankovich. *Org. Lett.*, **6**, 4775 (2004)
- WO 2004/099818; *Chem. Abstr.*, **140**, 16739 (2004)
- J.Bartroli, E.Turmo, M.Alguero, E.Boncompte, M.L.Vericat, L.Conte, J.Ramis, M.Merlos, J.Garsia-Rafanell, J.Forn. *J. Med. Chem.*, **41**, 1869 (1998)
- T.P.Tran, E.L.Ellsworth, M.A.Stier, J.M.Domagala, H.D.H.Showalter, S.J.Gracheck, M.A.Shapiro, T.E.Joannides, R.Singh. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 4405 (2004)
- R.Cortez, I.A.Rivero, R.Somanathan, G.Aguirre, F.Ramirez, E.Hong. *Synth. Commun.*, **21**, 285 (1991)
- T.P.Tran, E.L.Ellsworth, B.M.Watson, J.P.Sanchez, H.D.H.Showalter, J.R.Rubin, M.A.Stier, J.Yip, D.Q.Nguyen, P.Bird, R.Sinhg. *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 669 (2005)
- L.L.Zaika, M.M.Joullie. *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 289 (1966)
- A.A.Layeva, E.V.Nosova, G.N.Lipunova, T.V.Trashakhova, V.N.Charushin. *J. Fluorine Chem.*, **128**, 748 (2007)
- Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, В.Н.Чарушин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1091 (2004)
- M.J.Deetz, J.P.Malerich, A.M.Beatty, B.D.Smith. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1851 (2001)
- Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, П.В.Васильева, М.И.Кодесс, В.Н.Чарушин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2314 (2004)
- Г.Н.Липунова, Э.В.Носова, А.А.Лаева, М.И.Кодесс, В.Н.Чарушин. *Журн. орг. химии*, **41**, 1092 (2005)
- Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, А.А.Лаева, В.Н.Чарушин. *Журн. орг. химии*, **41**, 1705 (2005)
- Г.Н.Липунова, Э.В.Носова, А.А.Лаева, Т.В.Трашкова, П.А.Слепухин, В.Н.Чарушин. *Журн. орг. химии*, **44**, 749 (2008)
- J.B.Hynes, A.Tomazic, C.A.Parrish, O.S.Fetzer. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1357 (1991)

49. J.B.Hynes, A.Pathak, C.H.Panos, C.C.Okeke. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1173 (1988)
50. A.Tomazic, J.B.Hynes. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 915 (1992)
51. Y.Inukai, Y.Oono, T.Sonoda, H.Kobayashi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3447 (1981)
52. WO 2005/065416; *Chem. Abstr.*, **143**, 133391 (2005)
53. J.B.Hynes, J.P.Campbell. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 385 (1997)
54. J.B.Hynes, J.P.Campbell, J.D.Hynes. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1185 (1995)
55. W.Zeghida, J.Debray, S.Chierici, P.Dumy, M.Demeunynck. *J. Org. Chem.*, **73**, 2473 (2008)
56. T.D.Petrova, V.E.Platonov, L.M.Pokrovskii, T.V.Rybalova, Yu.V.Gatilov. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **67**, 1449 (2002)
57. S.Buscemi, A.Pace, A.P.Piccionello, I.Pibiri, N.Vivona. *Heterocycles*, **63**, 1619 (2004)
58. WO 2004/096778; *Chem. Abstr.*, **141**, 410947 (2004)
59. G.N.Lipunova, G.A.Mokrushina, E.V.Granovskaya, O.M.Chasovskikh, V.N.Charushin. *Mendeleev Commun.*, **15** (1996)
60. Г.Н.Липунова, Г.А.Мокрушина, Э.В.Носова, О.М.Часовских, Л.И.Русинова, Г.Г.Александров. *Журн. орг. химии*, **33**, 1556 (1997)
61. C.Parkanyi, H.L.Yuan, B.H.E.Stromberg, A.Evenzahav. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 749 (1992)
62. Y.Zhou, D.E.Murphy, Z.Sun, V.E.Gregor. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 8049 (2004)
63. А.А.Лаева, Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, А.В.Головченко, Н.Ю.Адонин, В.Н.Пармон, В.Н.Чарушин. *Журн. орг. химии*, **45**, 2009 (в печати)
64. T.Okano, A.Takadate. *Yakugaku Zasshi*, **88**, 428 (1968); *Chem. Abstr.*, **69**, 86946 (1969)
65. K.M.Dawood, S.Higashiya, Y.Hou, T.Fuchigami. *J. Org. Chem.*, **64**, 7935 (1999)
66. WO 2005/051923; *Chem. Abstr.*, **143**, 43897 (2005)
67. H.Yang, S.-K.Kim, P.A.Reche, T.J.Morehead, I.K.Damon, R.M.Welsh, E.L.Reinherz. *J. Clin. Invest.*, **115**, 379 (2005)
68. Заявка 116916 РФ (2004); *Бюлл. изобрет.*, (31), (2005)
69. Пат. 888316 Европа; *Chem. Abstr.*, **131**, 130661 (1999)
70. WO 98/038174; *Chem. Abstr.*, **129**, 230741 (1998)
71. WO 98/038173; *Chem. Abstr.*, **129**, 230733 (1998)
72. WO 98/038187; *Chem. Abstr.*, **129**, 230734 (1998)
73. Пат. 884310 Европа; *Chem. Abstr.*, **130**, 66507 (1999)
74. Пат. 934934 Европа; *Chem. Abstr.*, **131**, 144610 (1999)
75. Пат. 884316 Европа; *Chem. Abstr.*, **130**, 66508 (1999)
76. W.M.Welch, F.E.Ewing, J.Huang, F.S.Menniti, M.J.Pagnozzi, K.Kelly, P.A.Seymour, V.Guanowsky, S.Guhan, M.R.Guinn, D.Critchett, J.Lazzaro, A.H.Ganong, K.M.DeVries, T.L.Staigers, B.L.Chenard. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 177 (2001)
77. L.M.Newell, V.C.Sekhar, K.M.DeVries, T.L.Staigers, J.I.Finneman. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 961 (2001)
78. A.Tomazic, J.B.Hynes, G.R.Gale, J.H.Freisheim. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 2081 (1990)
79. WO 2003/040109; *Chem. Abstr.*, **138**, 385442 (2003)
80. Заявка 116911 РФ (2004); *Бюлл. изобрет.*, (31), (2005)
81. C.G.Allison, R.D.Chambers, J.A.H.McBride, W.K.R.Musgrave. *Tetrahedron Lett.*, **11**, 1979 (1970)
82. S.K.Singh, O.S.Fetzer, J.B.Hynes, T.C.Williams. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1459 (1991)
83. T.P.Tran, E.L.Ellsworth, J.P.Sanchez, B.M.Watson, M.A.Stier, H.D.H.Showalter, J.M.Domagala, M.A.Shapiro, E.T.Joannides, S.J.Gracheck, D.Q.Nguyen, P.Bird, J.Yip, A.Sharadendu, C.Ha, S.Ramezani, X.Wu, R.Singh. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 1312 (2007)
84. M.D.Huband, M.A.Cohen, M.Zavack, D.L.Hanna, L.A.Skerlos, M.C.Sulavik, G.W.Gibson, J.W.Gage, E.Ellsworth, M.A.Stier, S.J.Gracheck. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**, 1191 (2007)
85. WO 2003/007965; *Chem. Abstr.*, **139**, 231351 (2003)
86. J.W.Corbett, S.S.Ko, J.D.Rodgers, L.A.Gearhart, N.A.Magnus, L.T.Bacheler, S.Diamond, S.Jeffrey, R.M.Klabe, B.C.Cordova, S.Garber, K.Logue, G.L.Trainor, P.S.Anderson, S.K.Evickson-Viitanen. *J. Med. Chem.*, **43**, 2019 (2000)
87. А.А.Лаева. Дис. канд. хим. наук. УГТУ – УПИ, Екатеринбург, 2008
88. WO 2005/034939; *Chem. Abstr.*, **142**, 430128 (2005)
89. A.C.Tinker, H.G.Beaton, N.Boughton-Smith, T.R.Cook, S.L.Cooper, L.Fraser-Rae, K.Hallam, P.Hamley, T.McInally, D.J.Nicholls, A.D.Pimm, A.V.Wallace. *J. Med. Chem.*, **46**, 913 (2003)
90. J.Keiser, C.Burri. *Trop. Med. Int. Health*, **6**, 369 (2001)
91. A.Gürsoy, N.Karali. *Eur. J. Med. Chem.*, **38**, 633 (2003)
92. Г.Н.Липунова, Э.В.Носова, Г.А.Мокрушина, Л.П.Сидорова, В.Н.Чарушин. *Хим.-фарм. журн.*, **34**, 20 (2000)
93. I.Shcherbakova, M.F.Balandrin, J.Fox, A.Ghatak, W.L.Heaton, R.L.Conklin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 1557 (2005)
94. Пат. 220338 США; *Chem. Abstr.*, **139**, 117435 (2004)
95. W.L.Watkins, R.C.Lemoine, L.Chong, A.Cho, T.E.Renau, B.Kuo, V.Wong, M.Ludwikow, N.Garizi, N.Iqbal, J.Barnard, R.Jankowskaya, R.Singh, D.Madsen, K.Lolans, O.Lomovskaya, U.Oza, M.N.Dudley. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 5133 (2004)
96. W.L.Watkins, L.Chong, A.Cho, R.Wilgenkamp, M.Ludwikow, N.Garizi, N.Iqbal, J.Barnard, R.Singh, D.Madsen, K.Lolans, O.Lomovskaya, U.Oza, P.Kumaraswamy, A.Blecken, S.Bai, D.J.Loury, D.C.Griffith, M.N.Dudley. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 2802 (2007)
97. G.Ouyang, P.Zhang, G.Xu, B.Song, S.Yang, L.Jin, W.Xue, D.Hu, P.Lu, Z.Chen. *Molecules*, **11**, 383 (2006)
98. S.Zhu, L.Meng, Q.Zhang, L.Wei. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 1854 (2006)
99. Y.Kurogi, Y.Inoue, K.Tsutsumi, S.Nakamura, K.Nagao, H.Yoshitsugu, Y.Tsuda. *J. Med. Chem.*, **39**, 1433 (1996)
100. J.B.Smail, G.W.Rewcastle, A.J.Bridges, H.Zhou, H.D.H.Showalter, D.W.Fry, J.M.Nelson, V.Sherwood, W.L.Elliott, P.W.Vincent, D.E.DeJohn, J.A.Loo, K.D.Greis, O.H.Chan, E.L.Reyner, E.Lipka, W.A.Denny. *J. Med. Chem.*, **43**, 3199 (2000)
101. J.B.Smail, G.W.Rewcastle, J.A.Loo, K.D.Greis, O.H.Chan, E.L.Reyner, E.Lipka, H.D.H.Showalter, P.W.Vincent, W.L.Elliott, W.A.Denny. *J. Med. Chem.*, **43**, 1380 (2000)
102. A.Pandey, D.L.Volkots, J.M.Seroogy, J.W.Rose, J.-C.Yu, J.L.Lambing, A.Hutchaleelaha, S.J.Hollenbach, K.Abe, N.A.Giese, R.M.Scarborough. *J. Med. Chem.*, **45**, 3772 (2002)
103. K.Hattori, Y.Kido, H.Yamamoto, J.Ishida, K.Kamijo, K.Murano, M.Ohkubo, T.Kinoshita, A.Iwashita, K.Mihara, S.Yamazaki, N.Matsuoka, Y.Teramura, H.Miyake. *J. Med. Chem.*, **47**, 4151 (2004)
104. J.Feng, Z.Zhang, M.B.Wallace, J.A.Stafford, S.W.Kaldor, D.B.Kassel, M.Navre, L.Shi, R.J.Skene, T.Asakawa, K.Takeuchi, R.Xu, D.R.Webb, S.L.Gwaltney. *J. Med. Chem.*, **50**, 2297 (2007)
105. Z.Wawrzak, T.Sandalova, J.J.Steffens, G.S.Basarab, T.Lundqvist, Y.Lindqvist, D.B.Jordan. *Proteins: Struct., Funct., Genet.*, **35**, 425 (1999)
106. K.Matsuno, T.Seishi, T.Nakajima, M.Ichimura, N.A.Giese, J.-C.Yu, S.Oda, Y.Nomoto. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 3001 (2003)
107. J.B.Hynes, A.Tomazic, A.Kumar, V.Kumar, J.H.Freisheim. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1981 (1991)
108. Препарат 271311. *Drug Data Rep.*, **21**, 185 (1999)
109. Препарат 211. *Drug Data Rep.*, **20**, 117 (1998)
110. F.S.Menniti, B.L.Chenard, M.B.Collins, M.F.Ducat, M.L.Elliott, F.E.Ewing, J.I.Huang, K.A.Kelly, J.T.Lazzaro, M.J.Pagnozzi, J.L.Weeks, W.M.Welch, W.F.White. *Mol. Pharm.*, **58**, 1310 (2000)

111. Препарат 271293. *Drug Data Rep.*, **21**, 150 (1999)
112. Y.H.Na, S.H.Hong, J.H.Lee, W.-K.Park, D.-J.Baek, H.Y.Koh, Y.S.Cho, H.Choo, A.N.Pae. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 2570 (2008)
113. Э.В.Носова, М.А.Кравченко, Г.Н.Липунова, О.М.Часовских, В.А.Соколов, В.Н.Чарушин. *Хим.-фарм. журн.*, **36**, 12 (2002)
114. Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, М.А.Кравченко, А.А.Лаева, В.Н.Чарушин. *Хим.-фарм. журн.*, **42**, 14 (2008)
115. C.M.Tice. *Pest Manag. Sci.*, **58**, 219 (2002)
116. B.A.Dreikhorn, P.R.Graupner, J.W.Liebeschuetz, M.Yap. In *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals V.* (*ACS Symp. Ser. Vol. 686*, (Eds D.R.Baker, J.G.Fenyves, G.S.Basazab, D.A.Hunt). American Chemical Society, Washington, DC, 1998. P. 273)
117. Г.С.Щеголева, Е.Д.Кривоусова, В.А.Бархаш. *Изв. СО АН. Сер. хим.*, 95 (1971)
118. WO 96/007648; *Chem. Abstr.*, **125**, 86657 (1996)
119. Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, А.А.Лаева, Н.Н.Мочульская, В.Н.Чарушин. В кн. *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов*. Научная книга, Саратов, 2004. С. 209
120. Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, Н.Н.Мочульская, В.Н.Чарушин. В кн. *Достижения в органическом синтезе. (Сборник статей)*. Изд-во УрО РАН, Екатеринбург, 2003. С. 254
121. Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, А.А.Лаева, В.Н.Чарушин. В кн. *Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии. (Межвузовский сборник научных трудов)*. Научная книга, Саратов, 2005. С. 80
122. Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, А.А.Лаева, В.Н.Чарушин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 720 (2005)
123. Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, А.А.Лаева, В.Н.Чарушин. *Журн. орг. химии*, **42**, 1555 (2006)
124. Э.В.Носова, Г.Н.Липунова, А.А.Лаева, Л.П.Сидорова, В.Н.Чарушин. *Журн. орг. химии*, **43**, 67 (2007)
125. Г.Н.Липунова, Э.В.Носова, Г.А.Мокрушина, Е.Г.Оглоблина, Г.Г.Александров, В.Н.Чарушин. *Журн. орг. химии*, **39**, 270 (2003)
126. А.с. 1414849 СССР; *Бюлл. изобрет.*, (29), 108 (1988)
127. W.R.Dolbier Jr., C.Burkholder, K.A.Abboud, D.Loehle. *J. Org. Chem.*, **59**, 7688 (1994)
128. Э.В.Носова, А.А.Лаева, Г.Н.Липунова, В.Н.Чарушин. В кн. *Новые лекарственные средства: успехи и перспективы*. Гилем, Уфа, 2005. С. 55
129. I.Takemoto, K.Yamasaki, M.Kaminaka. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **58**, 788 (1994)

FLUORINE-CONTAINING QUINAZOLINES AND THEIR OXA AND THIA ANALOGUES: SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES

E.V.Nosova, G.N.Lipunova, V.N.Charushin

B.N.Yeltsin Urals State Technical University — UPI

28, Ul. Mira, 620002 Ekaterinburg, Russian Federation, Fax +7(343)374–3905

I.Ya.Postovsky Institute of Organic Synthesis, Urals Branch of the Russian Academy of Sciences

22/20, Ul. S.Kovalevskoi/Akademicheskaya, 620219 Ekaterinburg, Russian Federation,

Fax +7(343)374–1189

Convenient methods for the synthesis of fluorine-containing quinazolines and their oxa and thia analogues are considered. Data on the prospects for using these compounds in medicine are given.

Bibliography — 129 references.

Received 2nd March 2009