В.Н. Чарушин
Э.В. Носова
Г.Н. Липунова
О.Н. Чупахин

ФТОРХИНОЛОНЫ

СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ

В.Н. Чарушин
Э.В. Носова
Г.Н. Липунова
О.Н. Чупахин

ФТОРХИНОЛОНЫ
СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ

МОСКВА
ФИЗМАТЛИТ®
2013

УДК 547.8
ББК 24.236
Ф 82

Издание осуществлено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований по проекту 13-08-07000, не подлежит продаже

Монография подготовлена при финансовой поддержке Совета по грантам при Президенте РФ; грант НШ-5505.2012.3

Чарушин В.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чупахин О.Н. **Фторхинолоны: синтез и применение.** — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2013. — 320 с. — ISBN 978-5-9221-1478-3.

Книга посвящена фторсодержащим 4-оксо-3-хинолинкарбоновым кислотам, так называемым фторхинолонам, которые представляют современный класс антибактериальных препаратов. Проанализированы синтетические подходы к би- и полициклическим фторхинолонам. Обсуждается взаимосвязь структуры и антибактериальной активности, рассмотрены другие виды биологической активности фторхинолонов. Описаны металлокомплексы фторхинолонкарбоновых кислот. Большое внимание уделено отдельным представителям, нашедшим применение в медицинской практике.

Книга ориентирована на специалистов, работающих в области органической, гетероциклической, фармацевтической химии, преподавателей вузов, аспирантов и студентов.

ISBN 978-5-9221-1478-3

© ФИЗМАТЛИТ, 2013
© В. Н. Чарушин, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, О. Н. Чупахин, 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 5

Глава 1. **Синтез, строение и антибактериальная активность бициклических фторхинолонов** 16
1.1. Методы построения фторхинолонового остова 16
1.2. Взаимосвязь структуры и антибактериальной активности 24
Список литературы 119

Глава 2. **Синтез, строение и антибактериальная активность полициклических фторхинолонов** 148
2.1. [*a*]-Аннелированные фторхинолоны 148
2.2. [*b*]-Аннелированные фторхинолоны 162
2.3. [*c*]-Аннелированные фторхинолоны 167
2.4. [*d,e*]-Аннелированные фторхинолоны 168
2.5. [*f*]-Аннелированные фторхинолоны 168
2.6. [*g*]-Аннелированные фторхинолоны 170
2.7. [*h*]-Аннелированные фторхинолоны 172
2.8. [*i,j*]-Аннелированные фторхинолоны 180
2.9. Тетрациклические [*a,i,j*]-аннелированные фторхинолоны 212
Список литературы 214

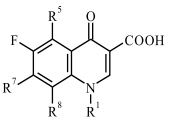
Глава 3. **Другие виды биологической активности** 227
3.1. Фторхинолоны, проявляющие противоопухолевую активность 227
3.2. Фторхинолоны, проявляющие туберкулостатическую активность . . 240

3.3. Фторхинолоны, проявляющие противовирусную активность 246
3.4. Фторхинолоны, проявляющие другие виды активности 253
Список литературы 260

Глава 4. **Металлокомплексы фторхинолонкарбоновых кислот** 267
4.1. Синтез, структура и биологическая активность металлохелатов фторхинолонов 268
4.2. Исследование взаимодействия металлокомплексов с ДНК 310
Список литературы 313
Дополнительная литература 316

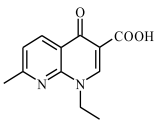
Введение

Прошло почти три десятилетия с тех пор, как на мировом фармацевтическом рынке появились первые антибактериальные препараты фторхинолонового ряда, такие как норфлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин и офлоксацин.



Производные 4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, так называемые хинолоны, были известны с начала 60-х годов, однако хинолоны первого поколения (налидиксовая кислота, оксолиниевая кислота, пипемидиевая кислота и др.) не содержали фтора и были активны в отношении лишь ограниченного ряда бактериальных инфекций.

Первым препаратом этой группы, до сих пор сохранившим значение, является налидиксовая кислота (1-этил-1,4-дигидро-7-метил-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота), внедренная в медицинскую практику в 1963 г. [1–3].



Модификация ядра фторхинолоновой структуры, связанная с введением в молекулу атома фтора, обеспечила значительное улучшение антимикробных свойств и открыла новые перспективы в клиническом лечении инфекций. По уровню активности и спектру антибактериального действия фторхинолоны превосходят многие антибиотики, в том числе цефалоспорины третьего поколения и другие химиотерапевтические средства. Благодаря влиянию на процессы размножения бактерий путем ингибирования бактериальной ДНК-гиразы — фермента, отвечающего за разрыв и восстановление двойной спирали ДНК, фторхинолоны обладают высокой антибактериальной активностью. Крайне важно, что механизм действия фторхинолонов отличен от механизмов

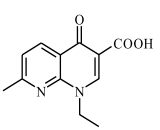
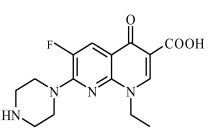
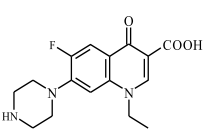
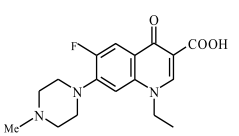
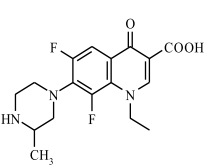
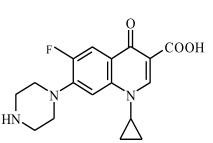
действия других групп антибактериальных препаратов (цефалоспоринов, аминогликозидов и др.), что позволяет эффективно использовать их для лечения инфекционных заболеваний, вызванных резистентными к этим препаратам штаммами.

Не удивительно, что последние два десятилетия ознаменовались созданием целой серии антибактериальных химиопрепаратов фторхинолонового ряда (в табл. 1 приведены структуры клинически наиболее важных фторхинолонов), что позволило говорить о начале новой эры в химиотерапии бактериальных инфекций.

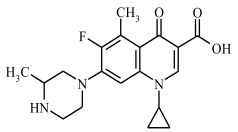
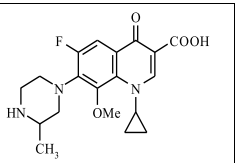
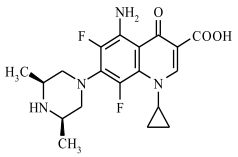
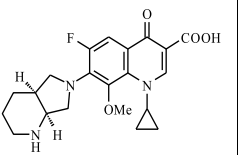
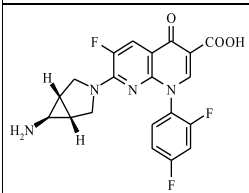
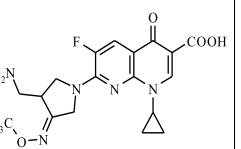
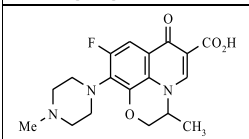
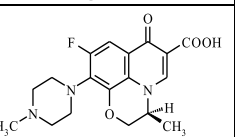
Действительно, современный аресенал терапевтических средств борьбы с бактериальными инфекциями уже трудно представить без впечатляющего семейства фторхинолоновых препаратов. Наиболее известными представителями фторхинолонов являются левофлоксацин, прулифлоксацин, моксифлоксацин, пазуфлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин [4–25].

Таблица 1

Клинически важные фторхинолоны

 Налидиксовая кислота	 Эноксацин
 Норфлоксацин	 Пефлоксацин
 Ломефлоксацин	 Ципрофлоксацин

Продолжение табл. 1

 Грепафлоксацин	 Гатифлоксацин
 Спарфлоксацин	 Моксифлоксацин
 Тровафлоксацин	 Гемифлоксацин
 Офлоксацин	 Левофлоксацин

На протяжении многих лет они изучаются научными коллективами академических институтов, университетов и фармацевтических фирм, о чем свидетельствуют многочисленные обзоры и монографии [9, 14, 16, 26–53].

Неоднократно предпринимались попытки применить к классификации фторхинолонов подход, основанный на выделении нескольких поколений, некоторые из предложенных схем классификации приведены в табл. 2 [54]. Однако ни одна из этих схем не стала общепризнанной,

тем не менее, несмотря на условность разделения, можно выделить группы соединений, относящихся к одному и тому же поколению во всех трех схемах.

Таблица 2

Авторы и предложенные ими варианты классификации хинолонов

P. Ball [55]	V.T. Andriole [56]	F. Van Bambeke [57]
I поколение	**I поколение**	**I поколение**
Налидиксовая кислота	Налидиксовая кислота	Налидиксовая кислота
IIa поколение	Циноксацин	**IIa поколение**
Эноксацин	**II поколение**	Норфлоксацин
Ципрофлоксацин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин
Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Ломефлоксацин
Левофлоксацин	Ломефлоксацин	Офлоксацин
IIb поколение	Офлоксацин	Левофлоксацин
Спарфлоксацин	Левофлоксацин	**IIb поколение**
Грепафлоксацин	**III поколение**	Спарфлоксацин
Тосуфлоксацин	Спарфлоксацин	Грепафлоксацин
IIIa поколение	Гатифлоксацин	**IIIa поколение**
Моксифлоксацин	Грепафлоксацин	Гатифлоксацин
Гатифлоксацин	**IV поколение**	Тровафлоксацин
Спарфлоксацин	Тровафлоксацин	Моксифлоксацин
Клинафлоксацин	Моксифлоксацин	**IIIb поколение**
Тровафлоксацин	Гемифлоксацин	Гемифлоксацин
IIIb поколение		**IV поколение**
Гемифлоксацин		Гареноксацин

Фторхинолоны первого поколения, к которому все авторы отнесли налидиксовую кислоту, проявляли активность к грамотрицательным *Enterobacteriaceae*. Налидиксовую кислоту применяли только для лечения мочевыводящих путей, но по мере совершенствования химической структуры хинолонов области клинического применения их существенно расширились и этот процесс продолжается.

В ряду фторхинолонов второго поколения различают группу препаратов, активных в отношении грамотрицательных микроорганизмов, *E. coli* и *P. aeruginosa*, а также группу препаратов с широким спектром активности (норфлоксацин, пефлоксацин, эноксацин,

флероксацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, руфлоксацин, надифлоксацин). Норфлоксацин, офлоксацин и ципрофлоксацин имеют огромное значение для лечения урологических заболеваний, инфекций желудочно-кишечного тракта, а также заболеваний, передающихся половым путем. Фторхинолоны третьего поколения (левофлоксацин, пазуфлоксацин, спарфлоксацин, клинафлоксацин, ситафлоксацин, тровафлоксацин, тосуфлоксацин, темафлоксацин, грепафлоксацин, балофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) проявляют более высокую активность по отношению к грамположительным коккам (особенно клинафлоксацин, ситафлоксацин, тровафлоксацин в отношении *S. pneumoniae*). Кроме того, третье поколение фторхинолонов подавляет грамотрицательные *H. influenzae* и *L. pneumophila*, активны в отношении анаэробных и атипичных возбудителей [58]. Моксифлоксацин и гатифлоксацин активны в отношении ципрофлоксацин-резистентных и левофлоксацин-резистентных штаммов пневмококков, а также метициллин-резистентных и макролид-резистентных стафилококков. Левофлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин нашли широкое применение для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, таких как пневмония, синусит, фарингит, инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными штаммами стафилококков, пневмококков, стрептококков, андентерококков. В последние годы фторхинолоны все шире применяются для лечения туберкулеза [8, 50, 59–63].

Первые фторхинолоны ингибировали топоизомеразу II (ДНК-гиразу), что приводило к блокированию синтеза РНК на матрице ДНК и к гибели клеток, причем специфическое действие фторхинолонов на бактерии заключается в том, что они ***ингибируют ДНК-гиразу бактерий, но не связываются с ДНК-топоизомеразами клеток хозяина*** [64]. На рис. 1 представлена схема ингибирования ДНК-гиразы фторхинолоном. Интересно отметить, что резистентность бактерий к хинолонам часто связана с повреждением субъединицы А ДНК-гиразы. Все описанные до настоящего времени ДНК-гиразы различных бактерий являются тетрамерами, состоящими из двух субъединиц А и двух субъединиц В.

В работе [65] методами SAR и QSAR проанализировано биологическое действие фторхинолонов и предложена модель взаимодействия ДНК-гиразы с хинолон-3-карбоксамидом (рис. 2). Рассмотрено большое количество факторов и отмечено, что ключевыми являются π-стэкинговое взаимодействие гетероциклических ядер и взаимодействие атома азота амидной группы с рецептором [66].

Механизм действия фторхинолонов на ферменты различных бактерий продолжает оставаться объектом исследований [67, 68]. Дополнительный стимул к детальному изучению механизма в последние годы связан еще и с тем, что сигнальная молекула, индуцирующая образование гена *lasB*, имеет структуру замещенного 4-хинолона [69].

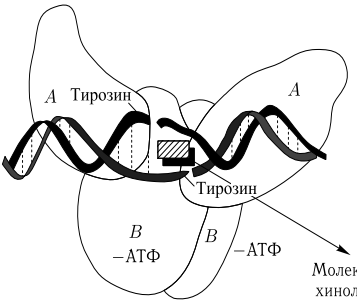


Рис. 1. Ингибирование ДНК-гиразы фторхинолонами

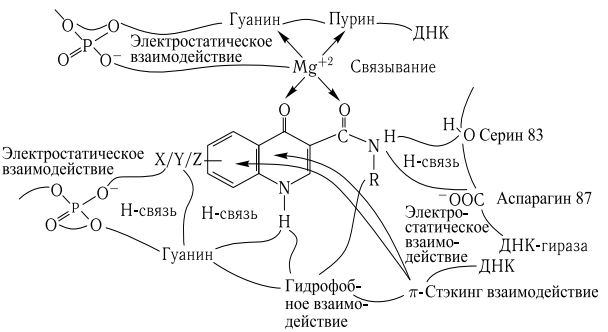


Рис. 2. Предполагаемая модель взаимодействия ДНК-гиразы и N-замещенного хинолин-4(1*H*)-он-3-карбоксамида

В настоящее время в зависимости от блокируемого фермента бактерий различают три типа фторхинолонов:

– фторхинолоны первого типа (норфлоксацин, эноксацин, флероксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин) предпочтительно ингибируют топоизомеразу IV;

– фторхинолоны второго типа (надифлоксацин и спарфлоксацин) предпочтительно ингибируют ДНК-гиразу;

– фторхинолоны третьего типа (гатифлоксацин, пазуфлоксацин, моксифлоксацин, клинафлоксацин) оказывают двойное действие: они ингибируют и топоизомеразу IV, и ДНК-гиразу [70–72].

Важным свойством фторхинолонов является избирательность их действия: подавляя в бактерицидных концентрациях активность бактериальной ДНК-гиразы, они не влияют на связанные с ДНК процессы клеток млекопитающих [73]. Хинолоны не убивают бактерии ингибированием критических клеточных процессов. Скорее они нарушают действие двух существенных ферментов, ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, и побуждают их убивать клетки, вызывая разрыв двухспиральной ДНК [1].

Ведущие фармацевтические фирмы уже создали и ввели в медицинскую практику большую группу препаратов этого класса:

- 1980–1985 гг. — норфлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, эноксацин, амифлоксацин, дифлоксацин, ибафлоксацин, ирлоксацин;
- 1985–1990 гг. — ломефлоксацин, спарфлоксацин, флероксацин, тосуфлоксацин, темафлоксацин, левофлоксацин;
- 1991–1998 гг. — гепафлоксацин, гатифлоксацин, клинафлоксацин, моксифлоксацин, тровафлоксацин, энрофлоксацин, балофлоксацин, прулифлоксацин, пазифлоксацин, ипрофлоксацин, данофлоксацин [74].

Важное свойство фторхинолонов — их оптимальная фармакокинетика, обеспечивающая высокую степень биодоступности при применении внутрь и одновременно высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, что позволяет добиться высокой клинической эффективности в случаях тяжелых форм заболевания при назначении препаратов только перорально [74].

Фторхинолоны, применяемые в медицинской практике, хорошо переносятся взрослыми больными даже при длительных курсах лечения, эти препараты не оказывают гепато-, нефро- и ототоксического действия. Однако в числе нежелательных реакций следует отметить некоторые побочные эффекты: фототоксичность (под влиянием УФ-лучей возможна фотодеструкция молекулы фторхинолона, индукция свободных радикалов и повреждение кожных структур); возможные судорожные реакции, связанные с ингибированием рецепторов ГАМК; подавление метаболизма ксантинов и метилксантинов. Темафлоксацин вызывает у ряда больных почечную недостаточность, гемодинамические расстойства, тромбообразование. Кроме того, имеется потенциальная возможность артротоксических эффектов и нарушений нормального развития хрящевой ткани. Фторхинолоны настолько эффективны при тяжелых инфекциях, что норфлоксацин, имеющий наибольший по времени опыт клинического применения в клиниках Японии, уже разрешен в этой стране для применения в педиатрии [74].

Большинство фторхинолонов, вошедших в медицинскую практику, имеют в своей основе бициклическую систему 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Аннелирование карбо- и гетероциклов к хинолоновому остову приводит в ряде случаев не только к повышению антибактериальной активности [75], но и к появлению других

видов активности, в том числе противовирусной [76–78] и противоопухолевой [76, 79, 80]. В ряду полициклических фторхинолонов наиболее известными представителями являются офлоксацин и левофлоксацин [37, 81, 82].

Список литературы

1. *Anderson V. E., Osheroff N.* // Cur. Pharm. Des. 2001. V. 7. P. 339–353.
2. *Sissi C., Palumbo M.* // Curr. Med. Chem. — Anti-Cancer Agents. 2003. V. 3. P. 439–452.
3. *Li Q., Mitscher L. A., Shen L. L.* // Inc. Med. Res. Rev. 2000. V. 20. P. 231–246.
4. *Xie F., Feng Y., Hu X. et al.* // Zhongguo Xinyao Zazhi. 2005. V. 14, № 9. P. 1198–1201.
5. *Chen Z. Y. Y.* // Yanke Yanjiu. 2005. V. 23(6). P. 656–659.
6. *Shen Q., Liang D., Miao J.* // Huaxi Yixue. 2005. V. 20, № 4. P. 804–805.
7. *Ravikumar K., Sridhar B.* // Acta Crystallogr. C. 2006. V. 62, № 8. P. 478–482.
8. *Shandil R. K., Jayaram R., Kaur P. et al.* // Antimicrob. Agents Chemother. 2007. V. 51, № 2. P. 576–582.
9. *Keam S.J., Perry C.M.* // Drugs. 2004. V. 64, № 19. P. 2221–2234.
10. *Miravitlles M.* // Exp. Opin. Pharm. 2005. V. 6, № 2. P. 283–293.
11. *Sethi S.* // Clin. Infect. Dis. 2005. V. 41, № 2. P. 177–185.
12. *Kresken M., Lode H. C.* // Chemother. J. 2005. V. 14, № 1. P. 22–26.
13. *Patou G., Tillotson G., Blondeau J.* // Therapy. 2005. V. 2, № 3. P. 357–373.
14. *Keam S. J., Croom K. F., Keating G. M.* // Drugs. 2005. V. 65, № 5. P. 695–724.
15. *Keating G. M., Scott L. J.* // Drugs. 2004. V. 64, № 20. P. 2347–2377.
16. *File T. M., Tillotson G. S.* // Exp. Rev. Anti-Inf. Therapy. 2004. V. 2, № 6. P. 831–843.
17. *Ball P., Stahlmann R., Kubin R. et al.* // Clin. Therapy. 2004. V. 26, № 7. P. 940–950.
18. *Montanari M. P., Ferrante L., Tili E. et al.* // J. Chemother. 2005. V. 17, № 2. P. 138–142.
19. *Bhavnani S. M., Andes D. R.* // Pharmacotherapy. 2005. V. 25, № 5. P. 717–740.
20. *Madan A. K.* // Clin. Therapy. 2004. V. 26, № 10. P. 1564–1577.
21. *Carratala J., Martin-Herrero J. E., Mykietiuk A., Garcia-Rey C.* // Clin. Microbiol. Inf. 2006. V. 12, № 3. P. 2–11.
22. *Prats G., Rossi V., Salvatori E., Mirelis B.* // Exp. Rev. Anti-Inf. Therapy. 2006. V. 4, № 1. P. 27–41.
23. *Cazzola M., Salvatori E., Dionisio P., Allegra L.* // Pulm. Pharm. Therapy. 2006. V. 19, № 1. P. 30–37.
24. *Matera M.G.* // Pulm. Pharm. Therapy. 2006. V. 19, № 1. P. 20–29.
25. *De Souza M. V. N., de Almeida M. V., de Silva A. D., Couri M. R. C.* // Rev. Brasileira de Farmacia. 2005. V. 85, № 1. P. 13–18.

26. The Quinolones / Ed. T. V. Andriole. — New York: Academic Press, 1988. — 262 p.
27. Quinolone antimicrobial agents / Eds J. S. Wolfson, D. C. Hooper. — Washington: American Society for Microbiology, 1989. – 290 p.
28. *Bouzard D.* Recent Progress in the chemical synthesis of antibiotics. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 249–283.
29. The new Generation of Quinolones / Eds. C. Siporin, C. L. Heifetz, J. M. Damaglia. — New-York: Marcel Dekker Inc., 1990. — 422 p.
30. *Мокрушина Г. А., Алексеев С. Г., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н.* // Журн. Всесоюз. хим. общ-ва им. Д.И. Менделеева. 1991. Т. 36. С. 447–455.
31. *Chu D. T. W., Fernandes P. B.* Advances in Drug Research. V. 21 / Ed. B. Testa. — New-York: Academic Press, 1991. — P. 39–144.
32. *Shen L. L.* Quinolone Antibacterial Agents. — Washington: American Society for Microbiology, 1993. — 89 p.
33. Quinolone Antibacterial Agents / Eds. D. C. Hooper., E. Rubinstein. — Washington: ASM Press, 2003. — 485 p.
34. *Падейская Е. Н., Яковлев В. П.* Фторхинолоны. — М.: Биоинформ, 1995. — 220 с.
35. *Мокрушина Г. А., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н.* // Хим.-фарм. журн. 1993. Т. 27, № 5. С. 5–19.
36. The Quinolones. 2nd ed. / Ed. T. V. Andriole. — New-York: Academic Press, 1998. — 441 p.
37. *Мокрушина Г. А., Носова Э. В., Липунова Г. Н., Чарушин В.Н.* // Журн. орган. химии. 1999. Т. 35, № 10. С. 1447–1463.
38. *Shams W. E., Evans M. E.* // Drugs. 2005. V. 65, № 7. P. 949–991.
39. *De Souza M. V. N.* // Mini-Rev. Med. Chem. 2005. V. 5, № 11. P. 1009–1017.
40. *Bryskier A., Lowther J.* Fluroquinolones and tuberculosis / Ed. A. Bryskier. — Washington: American Society for Microbiology, 2005. — P. 1124–1145.
41. *Melhus A.* // Exp. Opin. Drugs Safety. 2005. V. 4, № 2. P. 299–309.
42. *Zhanel G. G., Fontaine S., Adam H. et al.* // Treatm. Resp. Med. 2006. V. 5, № 6. P. 437–465.
43. *Velissariou I. M.* // Exp. Rev. Anti-Inf. Therapy. 2006. V. 4, № 5. P. 853–860.
44. *Anquetin G., Greiner J., Mahmoudi N. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2006. V. 41, № 12. P. 1478–1493.
45. *Lalloo U. G., Naidoo R., Ambaram A.* // Cur. Opin. Pulm. Med. 2006. V. 12, № 3. P. 9–185.
46. *Wagenlehner F. M. E., Naber K. G.* // Clin. Microb. Inf. 2006. V. 12, № 3. P. 67–80.
47. *De Souza M. V. N., Vasconcelos T. R. A., De Almeida M. V., Cardoso S. H.* // Cur. Med. Chem. 2006. V. 13, № 4. P. 455–463.
48. *Arguedas A., Sierra H., Soley C.* // Cur. Drug Therapy. 2006. V. 1, № 1. P. 117–125.
49. *Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. et al.* // Pulm. Pharm. Therapy. 2006. V. 19, № 1. P. 11–19.

50. *Conde M. B.*, *Villarino M. E.* // Cur. Resp. Med. Rev. 2007. V. 3, № 2. P. 101–106.
51. *Murphy S. T.*, *Case H. L.*, *Ellsworth E. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. V. 17, № 8. P. 2150–2155.
52. *Rinaldo C. H.*, *Hirsch H. H.* // Exp. Rev.Anti-Inf. Therapy. 2007. V. 5, № 1. P. 105–115.
53. *Ботева А. А.*, *Красных О. П.* // Химия гетероцикл. соедин. 2009. Т. 7. С. 963–997.
54. *Сидоренко С.В.* // Антибиотики и химиотер. 2006. Т. 51, № 1. С. 28–37.
55. *Ball P.* // Antimicrob. Chemother. 2000. V. 46. P. 17–24.
56. *Andriole V. T.* // Clin. Infect. Dis. 2005. V. 41. P. 113–119.
57. *Van Bambeke F.*, *Michot J. M.*, *Van Eldere J.*, *Tulkens P. M.* // Clin. Microbiol. Infect. 2005. V. 11. P. 256–280.
58. *Ball P.* The Quinolones / Ed. T. V. Andriole. — San Francisco: Academic Press, 1998. — P. 1–28.
59. *Jacobs M. R.* // Cur. Pharm. Design. 2004. V. 10, № 26. P. 3213–3220.
60. *Duncan K.*, *Barry C. E.* // Cur. Opin. Microbiol. 2004. V. 7, № 5. P. 460–465.
61. *Nalid P.*, *Pai M.*, *Hopewell P. C.* // Proceed. Am. Thor. Soc. 2006. V. 3, № 1. P. 103–110.
62. *Biava M.*, *Porretta G. C.*, *Deidda D.*, *Pompei R.* // Inf. Disord. Drug Targets. 2006. V. 6, № 2. P. 159–172.
63. *Smith K. C.*, *Seaworth B. J.* // Exp. Rev. Anti-Infec. Therapy. 2005. V. 3, № 6. P. 995–1010.
64. *Фадеева Н. И.*, *Шульгина М. В.*, *Глушков Г. Г.* // Хим.-фарм. журн. 1993. Т. 27, № 5. С. 4–9.
65. *Llorente B.*, *Lecterc F.*, *Cedergren R.* // Bioorg. Med. Chem. 1996. V. 4. P. 61–71.
66. *Srivastava S. K.*, *Chauhan P. M. S.*, *Bhaduri A. P. et al.* // J. Med. Chem. 2000. V. 43, № 11. P. 2275–2279.
67. *Yang Y. L.*, *Lauderdale T. L.*, *Lo H. J.* // Cur. Drug Targets. Inf. Disord. 2004. V. 4, № 4. P. 295–302.
68. *Tunitskaya V. L.*, *Khomutov A. P.*, *Kochetkov S. N. et al.* // Acta Naturae. 2011. V. 3, № 4. P. 98–104.
69. *Huse H.*, *Whiteley M.* // Chem. Rev. 2011. V. 111. P. 152–159.
70. *Takei M.* // Antimicrob. Agents Chemoter. 2000. V. 45. P. 3544–3549.
71. Международная заявка № 68229 / M. V. Patel, S. V. Gupte, Y. Chugh et al. // Chem. Abstr. 2000. V. 133. 350154.
72. Международная заявка № 85728 / N. J. De Souza, M. V. Patci, S. K. Agarwal et al. // Chem. Abstr. 2001. V. 135. 371572.
73. *Petersen U.*, *Bartel S.*, *Bremm K. D. et al.* // Bull. Soc. Chim. Belg. 1996. V. 105, № 10–11. P. 683–699.
74. *Падейская Е. Н.* // Антибиотики и химиотер. 1998. Т. 43, № 11. С. 38–43.
75. *Taguchi M.*, *Kondo H.*, *Inoue Y. et al.* // J. Med. Chem. 1992. V. 35, № 1. P. 94–99.
76. Европейский патент № 563734 / S. Schneider, M. Ruppert, M. Schriewer et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 134497.

77. Европейский патент № 563732 / S. Schneider, S. Bartel, M. Ruppelt et al. // Chem. Abstr. 1994. V. 120. 164227.
78. Патент Японии № 69339 / T. K. Kokai // Chem. Abstr. 1986. V. 104. 31232.
79. Патент Японии № 223289 / K. Chiba, K. Yamamoto, K. Miyamomoto et al. // Chem. Abstr. 1992. V. 116. 59403.
80. *Chu D. T. W., Hallas R., Clement J. J. et al.* // Drugs Expl. Clin. Res. 1992. V. 18, № 7. P. 275.
81. *Hayakawa I., Hiramitsu T., Tanaka Y.* // Chem. Pharm. Bull. 1984. V. 32, № 12. P. 4907–4909.
82. *Hayakawa I., Atarashi S., Yokohama S.* // Antimicrob. Agents Chemoter. 1986. V. 29, № 1. P. 163–167.

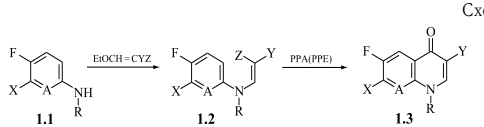
Глава 1

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ФТОРХИНОЛОНОВ

1.1. Методы построения фторхинолонового остова

Для синтеза хинолин-4-он-3-карбоновых кислот разработаны два принципиальных подхода [1, 2]. Первый основан на использовании фторированных анилинов (**1.1**, A = CH, CF) или 2-аминопиридинов (**1.1**, A = N) в качестве исходных соединений и состоит в конденсации их с этоксиметиленмалонатом, цианоацетатом или ацетоацетатом с образованием енаминов **1.2**. Внутримолекулярная циклизация соединений **1.2** под действием полифосфорной кислоты (PPA) (реакция Гоулда–Джекобса) приводит к образованию соответствующих фторхинолонов (**1.3**, A = CH, CF) или нафтиридонов (**1.3,** A = N) (схема 1.1) [3–9]. Алкилирование фторхинолонов (**1.3**, R = H) обычно проводят алкилбромидом в присутствии K_2CO_3 в этилацетате, содержащем триэтиламин [10].

Схема 1.1

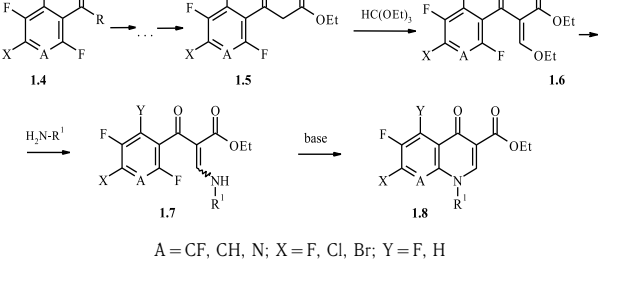


1.1 **1.2** **1.3**

A = CH, CX, N; Y, Z = CO_2R, CN, COMe; R = Alk, циклопропил

Второй подход предполагает использование фторсодержащих бензоильных производных (**1.4**, A = CF, CH) или их никотиноильных аналогов (**1.4**, A = N) в качестве строительных блоков, ключевыми интермедиатами в данном случае являются бензоил- или пиридиноилакрилаты **1.6** (схема 1.2) [11–20]. Циклизацию енаминонов **1.7** осуществляют нагреванием в ДМФА в присутствии карбоната калия, в этилацетате в присутствии гидрида натрия [21, 22] или других основных условиях [2, 23, 24].

Схема 1.2



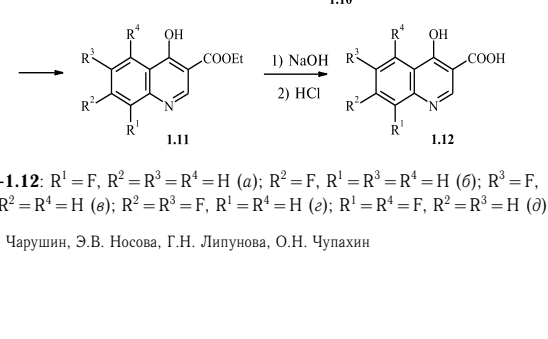
A = CF, CH, N; X = F, Cl, Br; Y = F, H

В настоящее время продолжаются исследования, направленные на усовершенствование методов построения бициклических фторхинолонов, повышение выхода фторхинолонов и качества продукта, уменьшение количества стадий, удешевление синтеза [25–37]. Ряд исследований посвящен разработке новых методов построения фторхинолонового остова и нацелен на получение оригинальных соединений с антибактериальной активностью.

Предложено проведение конденсации 3-хлор-4-фторанилина с этоксиметиленмалоновым эфиром в условиях микроволнового излучения [38].

Реакция Гоулда–Джекобса малонатов **1.10** в дифениловом эфире подробно рассмотрена в работе [39] (схема 1.3).

Схема 1.3



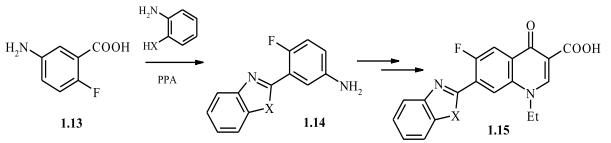
1.9–1.12: $R^1 = F$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$ (*а*); $R^2 = F$, $R^1 = R^3 = R^4 = H$ (*б*); $R^3 = F$, $R^1 = R^2 = R^4 = H$ (*в*); $R^2 = R^3 = F$, $R^1 = R^4 = H$ (*г*); $R^1 = R^4 = F$, $R^2 = R^3 = H$ (*д*)

Ранее для циклизации 3,4-дигалогенанилинометиленмалоновой кислоты (**1.2**, A = CH, X = Cl, F, R = H, Y = Z = COOEt) в соответствующий этиловый эфир 6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты **1.3** часто использовали даутерм или дифениловый эфир [40], однако дифениловый эфир опасен для окружающей среды вследствие своей токсичности. В работе [41] стадию циклизации предлагается проводить в среде хлорсульфоновой кислоты или олеума при температуре 70–90 °C в течение 0,5–3 ч. В результате с выходом 99 % получают смесь 1-этил-1,4-дигидро-4-оксо-5-хлор-6-фтор-3-хинолинкарбоновой кислоты и 1-этил-1,4-дигидро-4-оксо-6-фтор-7-фтор-3-хинолинкарбоновой кислоты (соотношение 60/40). 5-Хлор-изомер не обладает антибактериальной активностью и загрязняет целевой продукт, процесс разделения изомеров оказывается сложным. Работы [36, 37, 42] посвящены циклизации 3-фтор(хлор)-4-фторанилинометиленмалоната в среде высших алканов (C_{12}–C_{18}) или дешевых высококипящих фракций продуктов нефтеперегонки. Однако высококипящие фракции продуктов нефтеперегонки содержат в своем составе ароматические, непредельные и разветвленные углеводороды, которые в условиях циклизации подвержены осмолению. Авторами [27] было предложено проводить циклизацию диэтилового эфира 3-хлор-4-фторанилинометиленмалоновой кислоты в летнем дизельном топливе в качестве растворителя при температуре 230–245 °C в течение 1 ч. Такое топливо является товарным многотоннажным продуктом переработки нефти, не содержит примесей, вызывающих осмоление при температурном режиме реакции, дешевле индивидуальных углеводородов C_{12}–C_{18}. Его применение позволяет упростить технологический процесс, повысить экономическую эффективность, увеличить чистоту продукта циклизации, являющегося промежуточным продуктом в синтезе высокоэффективных антибактериальных ветеринарных препаратов широкого спектра действия. О циклизации интермедиата **1.10** в нитробензоле, содержащем P_2O_5, сообщается в работе [43].

Для получения *ципрофлоксацина* было предложено использовать 3-хлор-4-фторанилин и 1-этокси-1-(триметилсилилокси)циклопропан в качестве ключевых синтонов [44]. Удобный способ получения 1-этилфторхинолонов, основанный на взаимодействии N-этиланилина с диэтилэтоксиметиленмалонатом, предложен в работе [45]. Авторами [46, 47] для построения фторхинолонов был использован N-формил-N-этил-3-хлор-4-фторанилин.

3-Бензоксазол-2-ил-4-фторфениламин (**1.14**, X = O) и 3-бензотиазол-2-ил-4-фторфениламин (**1.14**, X = S), полученные циклоконденсацией 5-амино-2-фторбензойной кислоты **1.13** с 2-аминофенолом или 2-аминотиофенолом в полифосфорной кислоте, применены для синтеза 7-бензоксазолил- и 7-бензтиазолил-замещенных фторхинолонов **1.15** с использованием реакции Гоулда–Джекобса (схема 1.4) [48].

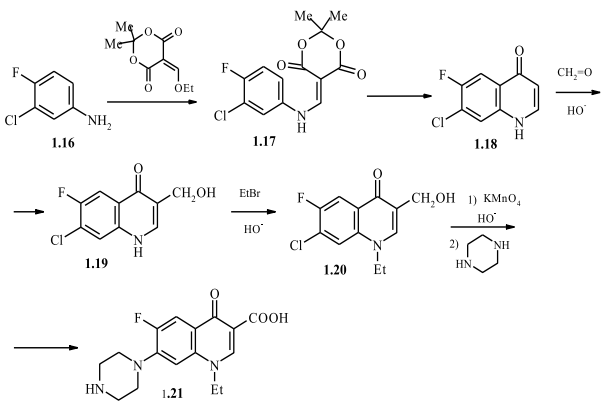
Схема 1.4



1,4-Дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновые кислоты, не имеющие атома фтора в положении 6 и содержащие в положении 7 4-метилпиперидинильный остаток, также были получены по реакции Гоулда–Джекобса [49].

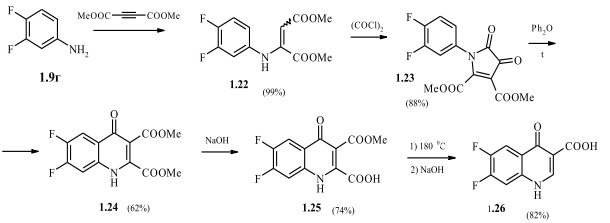
Новый подход к синтезу *норфлоксацина* предложен в патенте [50] (схема 1.5). На первой стадии осуществляют реакцию 3-хлор-4-фторанилина **1.16** с 2,2-диметил-5-этоксиметилен-1,3-диоксан-4,6-дионом, после циклизации интермедиата **1.17** проводят гидроксиметилирование **1.18**, N-алкилирование, окисление группы CH_2OH и замещение атома Cl(7) на остаток пиперазина.

Схема 1.5



N-Фенилдиоксопирролин **1.23** был синтезирован конденсацией енамина **1.22**, полученного присоединением 3,4-дифторанилина **1.9г** к диметилацетилендикарбоксилату, с оксалилхлоридом. 6,7-Дифтор-хинолонкарбоновая кислота **1.26** получена в результате пиролиза **1.23** с последующим гидролизом и декарбоксилированием (схема 1.6) [51].

Схема 1.6



Много исследований посвящено модификации методов построения фторхинолонов из фторсодержащих бензойных кислот. Так, в синтезе 1-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксо-6-фтор-7-хлор-1,8-нафтиридин-4-карбоновой кислоты предпринята удачная попытка осуществить четыре стадии без выделения промежуточных продуктов [52]. Раствор этилового эфира (2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-ил)уксусной кислоты в толуоле обрабатывают $(MeO)_2CHNMe_2$ и уксусной кислотой в течение 50 мин, затем добавляют циклопропиламин и перемешивают реакционную массу при 25–35 °C еще 50 мин. Смесь промывают раствором лимонной кислоты, водой, обрабатывают тетрабутиламмонийбромидом и 25 %-м раствором NaOH, перемешивают 2 ч, кипятят с 35 %-м раствором HCl в течение 8 ч; после фильтрации и промывки водой и изопропанолом получают с высоким выходом 1-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксо-6-фтор-7-хлор-1,8-нафтиридин-4-карбоновую кислоту. В работе [53] предложен способ получения гатифлоксацина без выделения промежуточных продуктов.

Интермедиат в синтезе нафтиридинкарбоновых кислот — этиловый эфир (2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-ил)уксусной кислоты — был получен с высоким выходом нагреванием 2,6-дихлор-5-фтор-3-пиридинкарбонитрила с цинковой пылью и $MeSO_3H$ в ТГФ с последующей обработкой $BrCH_2COOEt$ [54]. Однореакторный способ синтеза эфира 2,6-дихлор-5-фторникотиновой кислоты описан в патенте [55].

В качестве бензоилгалогенидов **1.4** для построения фторхинолонов могут быть использованы 3,5-дихлор-2,4-дифторбензоилфторид или 5-хлор-2,3,4-трифторбензоилфторид, синтезированные при нагревании тетрахлорбензоилхлорида с KF в сульфолане, либо 3-хлор-2,4,5-трифторбензоилхлорид, полученный хлорированием 2,4,5-трифторбензойной кислоты хлорсульфоновой кислотой и последующей обработкой 3-хлор-2,4,5-трифторбензойной кислоты тионилхлоридом [56]. Для циклизации интермедиата **1.7** в этой работе использованы фторид натрия, гидроксиды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, органические амиды и амидины, триэтиламин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU).

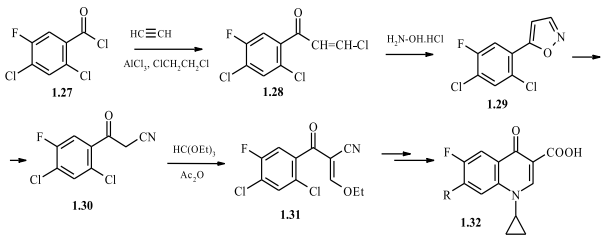
Предложено осуществлять циклизацию интермедиатов (**1.7**, R^1 = = циклопропил, 2,4-дифторфенил, 1-ацетокси-2(*S*)-ил; X, Y = H, Cl, F; A = CH, CF, CNO_2, N) в производные хинолона **1.8** в ацетонитриле в присутствии K_3PO_4 при 75–80 °C в течение 1,5 ч [57].

Синтез ципрофлоксацина на основе 3-циклопропиламино-2-хлор-5-фтор-4-(4-этоксикарбонил-1-пиперазинил)бензоилэтилакрилата осуществлен авторами [58].

Ключевой стадией в синтезе *дифлоксацина* и *темафлоксацина* является взаимодействие 2,4-дихлор-5-фторацетофенона с диэтилоксолатом [59].

1-Циклопропил-6-фторхинолонкарбоновые кислоты **1.32** могут быть синтезированы через промежуточное образование 2,4-дихлор-5-фторбензоилацетонитрила **1.30** (схема 1.7) [60].

Схема 1.7



Синтез фторхинолонов может осуществляться также на основе фторсодержащих ацетофенонов [61, 62]. Например, оксалилированием 2,4-дихлор-5-фторацетофенона с последующим этоксиметиленированием, аминированием, циклизацией, гидролизом, декарбонилированием и замещением хлора на пиперазин получен ципрофлоксацин [63].

В работе [64] для циклизации интермедиата **1.36** в хинолон **1.37** использован силилирующий агент. В результате реакции типа Кневенагеля 2,4-дифтор-3-метоксиацетофенона **1.33** с уксусным ангидридом образуется смесь эфиров (**1.34**, R = F) и (**1.34**, R = OEt), которая была превращена в смесь (**1.35**, R = F) и (**1.35**, R = OEt). После взаимодействия с циклопропиламином гетероциклизация смеси (**1.36**, R = F) и (**1.36**, R = OEt) осуществлена с применением $Me_3Si–N=C(Me)–OSiMe_3$ (схема 1.8).

Авторами [65] предложено получение целевого енаминона **1.40** действием этилового эфира N,N-диметиламиноакриловой кислоты

на хлорангидрид 2,4-дифтор-3-метоксибензойной кислоты **1.38** и последующей реакцией 3-диметиламино-2-(2,4-дифтор-3-метоксибензоил)акрилата **1.39** с (1*R*,2*S*)-2-фторциклопропиламином (схема 1.9).

В синтезе 8-нитрозамещенных аналогов ципрофлоксацина также была использована реакция этилового эфира 3-диметиламиноакриловой кислоты с 2,4-дихлор-5-фтор-3-нитробензоилхлоридом [66]. Синтез других фторхинолонов на основе 2,4,5-трифторбензоилхлорида и этилового эфира 3-диметиламиноакриловой кислоты был реализован в каскадном микрореакторе [67].

При нагревании енаминонов, синтезированных из 1,3-дикарбонильных соединений и первичных аминов, с 2,4,5-трифторбензоилхлоридом **1.42** в толуоле в присутствии триэтиламина и дополнительного нагревания после добавления в реакционную массу DBU образуются хинолоны **1.43**, выход которых после выделения с помощью колоночной хроматографии составил 10–41 % (схема 1.10) [68].

Схема 1.8

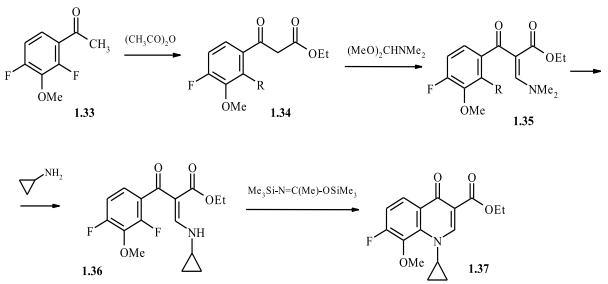


Схема 1.9

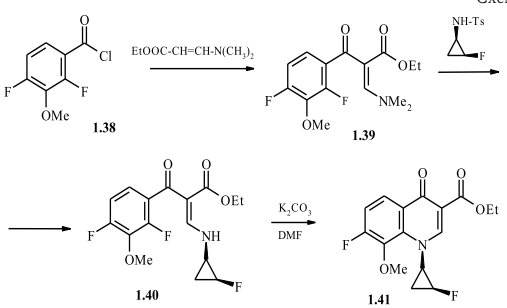
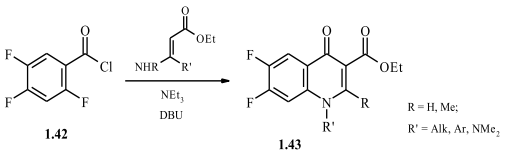


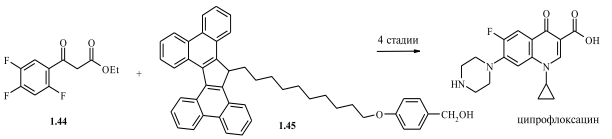
Схема 1.10



1.42 **1.43**

Используя сродство тетрабензо[*f*,*c*,*g*,*i*]флуорена к активированному углю, реализован твердофазный синтез ципрофлоксацина на основе 2,4,5-трифторбензоилуксусного эфира **1.44** и **1.45** (схема 1.11) [69].

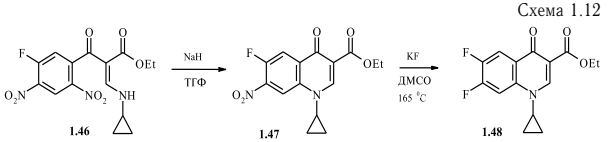
Схема 1.11



1.44 **1.45**

Построение фторхинолонового остова можно осуществить внутримолекулярной циклизацией динитрозамещенного енаминона **1.46**, протекающей с замещением нитрогруппы; последующим введением атома фтора в положение 7 также путем замещения нитрогруппы при нагревании **1.47** с фторидом калия (схема 1.12) [70].

Схема 1.12

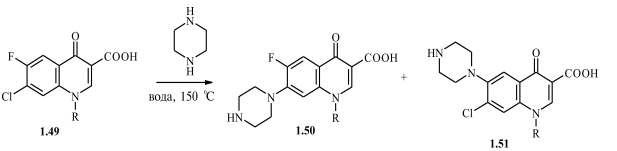


1.46 **1.47** **1.48**

Синтез фторхинолонов через промежуточное образование аллиловых эфиров с последующим деаллилированием в присутствии Pd описан в работе [71].

Одной из задач при разработке методов синтеза фторхинолонов является создание экологически чистых технологий и исключение вредных растворителей, таких как диметилформамид и другие. С этой целью была изучена реакция хлорпроизводного **1.49** с пиперазином в воде. Было отмечено образование побочного продукта — 6-пиперазинилпроизводного **1.51**, количество которого составляет 8–10 % (схема 1.13) [72].

Схема 1.13



1.2. Взаимосвязь структуры и антибактериальной активности

Исследователи постоянно работают над модификацией бициклических фторхинолонов с целью создания более активных препаратов. Много исследований посвящено изменению и расширению спектра биологической активности, созданию препаратов, устойчивых к резистентным штаммам.

Вопросы взаимосвязи структуры и антибактериальной активности фторхинолонов, синтезированных в 80-х и начале 90-х гг. XX века, ранее рассмотрены в обзоре [73]. В данном разделе описаны превращения фторхинолонов, протекающие с сохранением 4-хинолонового фрагмента, проанализировано влияние вводимых в различные положения заместителей на антибактериальную активность.

1.2.1. Модификация положения N(1). Атом азота в положении 1 фторхинолонов играет важную роль в проявлении антибактериальной активности. Замена азота на углерод и кислород в аналогах оксолиниевой кислоты полностью дезактивирует молекулу хинолона [74, 75]. Активность 1-тиоаналогов ломефлоксацина сравнима с налидиксовой кислотой [76].

Модификация N-незамещенных фторхинолонов заключается во введении алкильных заместителей реакцией с соответствующим алкилгалогенидом в присутствии поташа, гидрида натрия или гидроксида натрия. Первые представители коммерческих фторхинолонов содержали у N(1) этильную группировку — *норфлоксацин*, *пефлоксацин*, *эноксацин*, фторэтильную — *флероксацин* или метиламиногруппу — *амифлоксацин*. Изучение активности серии аналогов эноксацина с C_1–C_5 алифатическими заместителями у N(1) подтвердило выводы о преимуществе этильной группировки, но не выявило каких-либо закономерностей (C_2H_5 > н-C_3H_7- > изо-C_3H_7 > н-C_4H_9 > C_5H_{11} > > CH_3) [77].

1-Этилфторхинолоны получают либо этилированием 1*H*-фторхинолона [78–81], либо реакцией этиламина с 5-(метоксиметилен)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом (производным кислоты Мелдрума) и последующей циклизацией 5-([N-этил-N-(4-фторгалофенил)амино]-метилен)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона [82].

Строение 1-этил-6-фтор-4-оксо-7-(4-метилпиперазинил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты — *пефлоксацина* изучено методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 1.1) [83].

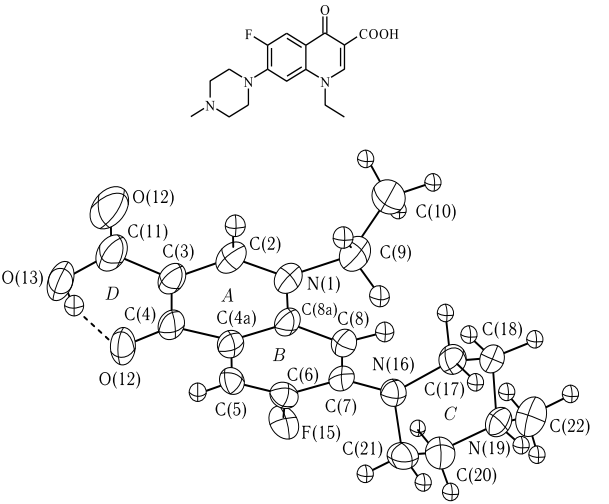


Рис. 1.1. Данные РСА пефлоксацина

Модификация этильной группы — замена водорода другим фрагментом (OH, F, CF_3) оказалась оправданной лишь в случае введения атома фтора (*флероксацин*) [84]. Для синтеза аналога пефлоксацина, содержащего CH_2CH_2F в положении 1, проводится алкилирование 1*H*-фторхинолона 1-бром-2-фторэтаном в присутствии диизопропилэтиламина и тетрабутиламмонийиодида при 110 °C [85].

Конформационно ограниченные аналоги флероксацина синтезированы по схеме 1.14. Активность *Z*-изомеров **1.54** в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий в 2–32 раза превышает активность *E*-изомеров **1.55** [86].

Изучено распределение в организме [^{18}F]флероксацина [87].

Заменой этильной группы на $NHCH_3$, являющуюся ее стерическим аналогом, получен высокоэффективный препарат *амифлоксацин*. При испытаниях *in vitro* он не обладал значительными преимуществами перед норфлоксацином и пефлоксацином, но продемонстрировал лучшие фармакокинетические свойства, будучи активным в равной степени при приеме орально и парентерально [88].

Фторхинолоны, содержащие в положении 1 (4-тиазолилметил)- и (2-метилтиазолил)метил, представлены в работах [89, 90].

Синтез 1-винильных производных фторхинолонов описан в работах [91, 92].

Действием на 1*H*-фторхинолон **1.56** пропаргилбромида в диметилсульфоксиде в присутствии карбоната калия было получено пропаргильное производное **1.57**, которое подвергли трансформации в пропадиенильное производное **1.58** обработкой $NaHCO_3$ (схема 1.15) [93, 94].

Разнообразие модификаций по положению 1 ограничивает тот факт, что для проявления хинолоном хорошей антибактериальной активности в данном положении должна быть относительно малая липофильная группа, например циклопропильная. Ряд важнейших фторхинолонов содержит циклопропильный заместитель в положении 1 (*ципрофлоксацин*, *энрофлоксацин*, *грепафлоксацин*, *клинафлоксацин*, *гатифлоксацин*, *моксифлоксацин*) [95–98].

Некоторые производные ципрофлоксацина изучены методом РСА. Так, на рис. 1.2 представлен комплекс сульфата магния с ципрофлоксацином, в котором сольватированный ион магния расположен между двумя протонированными по пиперазиновому циклу молекулами ципрофлоксацина [99].

Схема 1.14

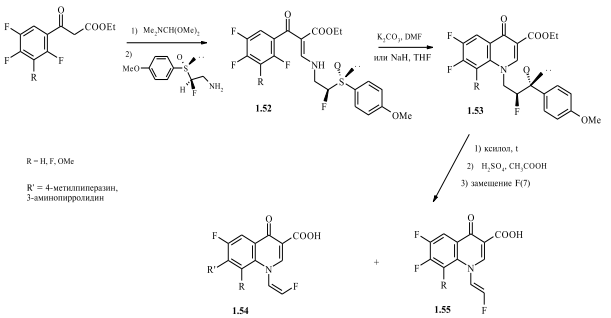
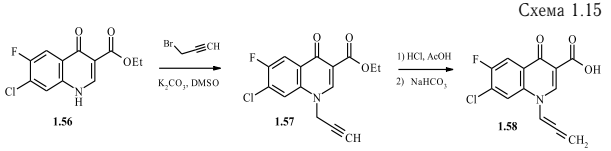


Схема 1.15



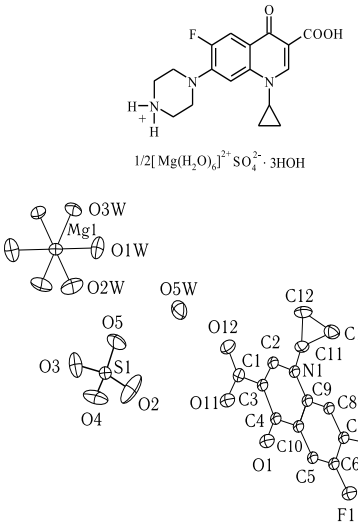


Рис. 1.2. Данные РСА комплекса ципрофлоксацина и сульфата магния

В узких рядах соединений, где варьируется заместитель в положении 1, циклопропилпроизводные, как правило, более активны [100–103]. Введение метильной или фенильной групп в циклопропил, а также замена на циклобутил или циклопентенил снижает активность ципрофлоксацина (табл. 1.1) [104].

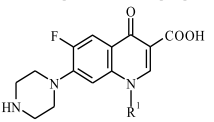
Несмотря на то что N-циклопентенил- и N-циклобутилфторхинолоны не проявили высокой антибактериальной активности [104], их бицикло[1.1.1.]пентилпроизводные (**1.59, 1.60**) и содержащие кислородный аналог циклобутана (**1.61, 1.62**) превосходят по активности *in vivo* ципрофлоксацин в отношении грамположительных микроорганизмов и анаэробов и резистентных к ципрофлоксацину штаммов *S. aureus* [105].

Наличие заместителей в циклопропильном остатке приводит к образованию оптически активных изомеров, которые различаются по активности (например, 2-метилциклопропильные производные в табл. 1.1) [104, 106]. В качестве примера можно привести и 1-(2-фторциклопропил)производные (табл. 1.2) [107].

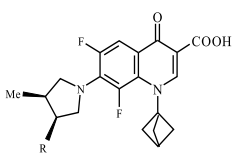
Как видно из данных табл. 1.2 *цис*-аналоги более активны в отношении грамположительных штаммов бактерий, чем соответствующие

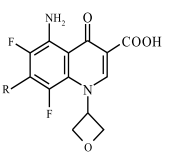
Таблица 1.1

Активность N(1)-замещенных производных фторхинолонов (MIC, мкг/мл)



R_1	*S. aureus* A9537	*E. coli* A15119	*Ps. aer.* A9843
циклопропил (*ципрофлоксацин*)	0,13	0,03	0,13
2-метилциклопропил (*транс*)	1	0,06	2
2-метилциклопропил (*цис*)	0,13	0,13	1
2,2-диметилциклопропил	1	1	32
1- метилциклопропил	0,25	0,06	0,5
1-фенилциклопропил	0,13	0,13	4
циклобутил	0,5	0,13	1





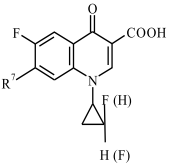
R = NH_2 (**1.59**); CH_2NH_2 (**1.60**) R=4-метилпиперазинил (**1.61**); 3-метил-4-аминопирролидинил (**1.62**)

транс-изомеры, различия в отношении грамотрицательных штаммов меньше, *S*- и *R*-энантиомеры незначительно отличаются по активности [107]. Аналогичные результаты были получены ранее для 1-(2-метил)- и 1-(2-фенил)циклопропильных замещенных [106, 108].

Для введения в положение 1 фторхинолона фторсодержащего циклопропильного остатка с определенной стереоконфигурацией широко используется (1*R*,2*S*)-2-фторциклопропиламин [109]. Так, в работе [110] предложено получать целевой енаминон **1.65** действием этилового эфира N,N-диметиламиноакриловой кислоты на хлорангидрид 2,4-дифтор-3-метоксибензойной кислоты **1.63** и последующей реакцией 3-диметиламино-2-(2,4-дифтор-3-метоксибензоил)акрилата **1.64** с (1*R*,2*S*)-2-фторциклопропиламином (схема 1.16).

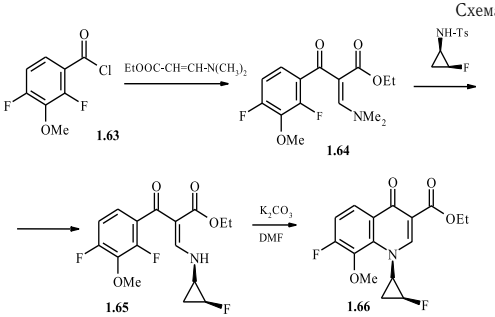
Таблица 1.2

Влияние стереоизомеров в циклопропильном заместителе на активность фторхинолонов (MIC, мкг/мл)



Изомер	R^7	*S. aureus*	*E. coli*	*Ps. aer*	*S. smith.*	*Klebs. phneum.*
цис	4-метил-пиперазин-1-ил	0,1	< 0,05	0,1	< 0,05	< 0,05
транс	4-метил-пиперазин-1-ил	1,56	< 0,05	0,78	1,56	0,2
цис	3-(*S*)-метил-пиперазин-1-ил	0,1	< 0,05	0,1	< 0,05	< 0,05
транс	3-(*S*)-метил-пиперазин-1-ил	1,56	< 0,05	0,30	0,78	0,1
цис	3-(*R*)-метил-пиперазин-1-ил	0,1	< 0,05	0,1	< 0,05	0,1
транс	3-(*R*)-метил-пиперазин-1-ил	1,56	< 0,05	0,78	0,78	0,2

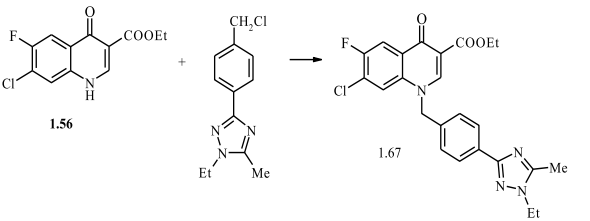
Схема 1.16



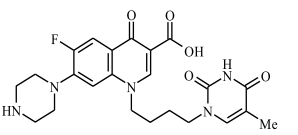
Другая модификация 1-циклопропилфторхинолонов — введение остатка 1-R-циклопропана (R = OMe, CN, Alk и др.) путем взаимодействия 1*H*-фторхинолона с 1-R-замещенным циклопропилтрифлатом [111].

Фторхинолоны, содержащие в положении 1 замещенный бензильный фрагмент, синтезированы алкилированием этиловых эфиров 6,7-дифтор- или 6,7,8-трифтор-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты действием замещенного бензилхлорида с последующим замещением атома F(7) на остаток пиперазина или N-метилпиперазина и гидролизом сложноэфирной группировки. Наибольшую антибактериальную активность в ряду таких соединений проявили 6-фтор-1-(4-фторфенилметил)-1,4-дигидро-7-(1-пиперазинил)-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота и 6,8-дифтор-1-(3-фторфенилметил)-1,4-дигидро-7-(1-пиперазинил)-4-оксохинолин-3-карбоновая кислота [112]. 1-Триазолилбензильное производное **1.67** также синтезировано реакцией алкилирования 1*H*-хинолона **1.56** (схема 1.17) [113].

Схема 1.17

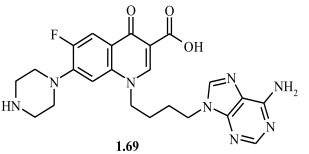


Замещенные по положению 1 гетерилбутильным фрагментом производные пефлоксацина **1.68** и **1.69**, описанные в работе [114], представляют собой гибрид фторхинолона с пиримидиновыми и пуриновыми нуклеиновыми основаниями.



1.68

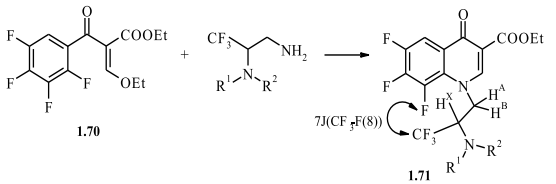
Показана возможность использования 1-N-замещенных 1-трифторметил-1,2-этилендиаминов для модификации положения 1. Фторхинолоны **1.71** получены нагреванием 3-этоксиакрилата **1.70** с 1-N-замещенными 1-трифторметил-1,2-этилендиаминами в толуоле; в случае



1.69

хинолона **1.71a** реакцию проводили в присутствии N-метилморфолина в качестве реагента, связывающего HF (схема 1.18) [115].

Схема 1.18



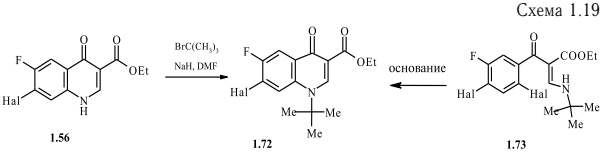
1.70 **1.71**

1.71: $R^1 = PhCO$, $R^2 = H$ (*а*); $R^1 = PhCH_2$, $R^2 = H$ (*б*);
$R^1 + R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$ (*в*), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ (*г*)

Исследование спектров ЯМР ^{19}F соединений **1.71** позволило выявить дальние константы спин-спинового взаимодействия $^7J_{F\text{-}F}$ между трифторметильной группировкой и атомом фтора в положении 8, осуществляемого через пространство вследствие геометрической близости взаимодействующих ядер.

Описана модификация положения 1 путем введения *трет*-бутильного заместителя. Реакция этилового эфира 7-хлор-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1.56** с *трет*-бутилбромидом в ДМФА в присутствии гидрида натрия приводит к N-*t*-бутильному производному **1.72** [116]. Другой подход к синтезу **1.72** основан на внутримолекулярной циклизации интермедиатов **1.73** (схема 1.19) [117].

Схема 1.19



1.56 **1.72** **1.73**

Ранее [77] показана ошибочность выводов о том, что оптимальным алифатическим заместителем является этильная группа. Так, N(1)-*трет*-бутильные производные **1.74** обладают высокой