

Э. В. Носова¹, Г. Н. Липунова¹, М. А. Кравченко³, А. А. Лаева¹,
В. Н. Чарушин²

СИНТЕЗ И ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛОНА, ХИНАЗОЛИНОНА, БЕНЗОТИАЗИНОНА

¹ Уральский государственный технический университет, Екатеринбург;

² Институт органического синтеза им. И. Я. Пастера УрО РАН, Екатеринбург;

³ ГО НИИ "Фтизиопульмонология" Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург

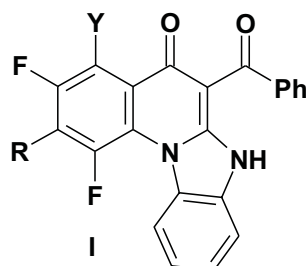
Разработаны методы синтеза фторсодержащих производных хинолонов, хиназолинонов и бензотиазинонов, основанные на взаимодействии хлорангидридов полифторбензойных кислот с N,N-, N,C- и N,S-динуклеофилами. Использование (тетрафторбензоил)изотиоцианата в качестве фторсодержащего блока открывает широкие возможности для синтеза 2-замещенных бензотиазинонов. В ряду синтезированных фторсодержащих азагетероциклов выявлены соединения с умеренной и высокой активностью в отношении *Micobacterium tuberculosis* H₃₇R_v.

Интерес к синтезу полициклических фторсодержащих производных азагетероциклов обусловлен широким спектром их биологической активности. Так, фторхинолоны известны как высокоактивные антибактериальные препараты [1 – 3]. В ряду полициклических фторхинолонов выявлены соединения с другими видами биологической активности [4], в том числе высокоэффективные туберкулостатики [5]. Соединения, проявляющие достаточно высокую туберкулостатическую активность, найдены нами в ряду би- и трициклических фторхинолонов [6]. Среди конденсированных производных хиназолинонов выявлены антибактериальные, антикоксоплазматические, антигипертензивные вещества, ингибиторы фосфодиэсте-

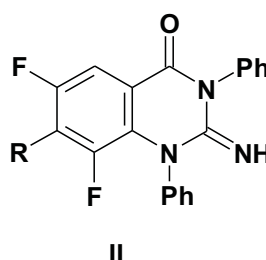
разы и соединения с другими видами активности [7, 8].

Поиск новых противотуберкулезных препаратов продолжает оставаться актуальной проблемой в связи с возросшей заболеваемостью туберкулезом и быстрым развитием лекарственной устойчивости существующих туберкулостатиков.

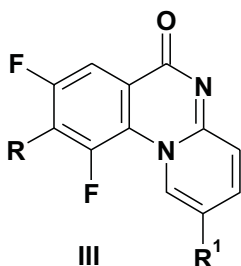
Ранее нами разработаны методы получения [a]-аннелированных фторхинолонов [9], [a]-аннелированных хиназолинонов [10 – 12], а также 2-замещенных бензотиазинонов [9] и [b]-аннелированных бензотиазинонов [13]. Представляло интерес изучить их туберкулостатическую активность.



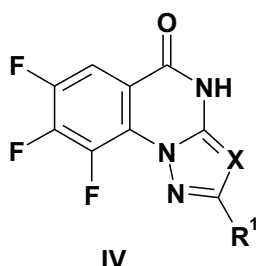
Y = R = F (а),
Y = H, R = пирролидин-1-ил (б),
Y = H, R = морфолин-4-ил (в)



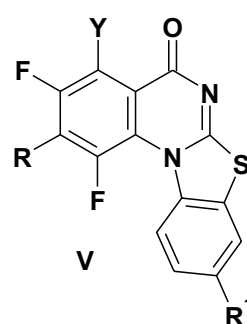
R = морфолин-4-ил (а),
4-метилпиперидин-1-ил (б)



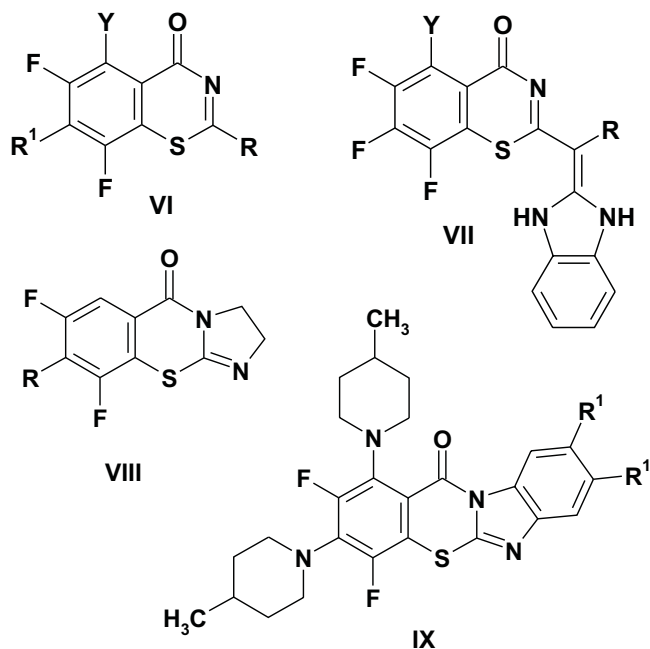
R = морфолин-4-ил,
R¹ = H (а), CH₃ (б),
R = 4-этоксикарбонилпиперазин-1-ил, R¹ = CH₃ (в)



X = CH, R¹ = H (а), Ph (б),
X = N, R¹ = CF₃ (в)



R = F, Y = R¹ = H (а),
Y = H, R¹ = OCH₃ (б),
Y = R = пирролидин-1-ил,
R¹ = OCH₃ (в)



Синтез 6-бензоил-7*H*-бензимидазо[3,2-*a*]хинолонов (I) основан на внутримолекулярной циклизации продукта взаимодействия тетра(пента)фторбензоил-хлорида с 2-бензоилметилбензимидазолом [9] с последующим замещением атома фтора в положении 2 на остаток амина. Взаимодействие тетра(пента)фторбензоилхлорида с *N,N'*-динуклеофилами (*N,N'*-дифенилгуанидин, 2-аминоазолы) привело к 2-имино-1,3-дифенилхиназолин-4-онам (II) [10], 6*H*-пиридо[1,2-*a*]хиназолин-6-онам (III) [11], пиразоло[1,5-*a*]-, триазоло[1,5-*a*]хиназолин-5-онам (IV) [10] и бензтиазоло[3,2-*a*]хиназолин-4-онам (V) [12].

Реакциями 2-цианометил- или 2-бензоилметилбензимидазола с полифторбензоилизотиоцианатом получены 1,3-бензотиазиноны (VII) [9]. При взаимодействии имидазолидин- и бензимидазол-2-тионов с тетра(пента)фторбензоилхлоридом образуются производные имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазинона (VIII, IX) [13].

[*a*]-Аннелированные хинолоны (I) описаны в работе [9], хиназолиноны (II, IV) — в [10], [*a*]-аннелированные хиназолиноны (IIIа,б) — в [11], (V) и (VIа) — в [12], 1,3-бензотиазиноны (VII) — в [9], (VIII) и (IX) — в [13].

В данном сообщении мы приводим методики синтеза неописанных ранее производных (IIIв) и (VIб–н).

2-Замещенные 1,3-бензотиазиноны (VI) были синтезированы исходя из двух типов фторсодержащих исходных соединений. Так, при нагревании полифторбензоилхлоридов (X) с тиоамидами в толуоле образуются 2-арил- или 2-(пиридил-2-ил)бензотиазин-4-оны (VIв,з,и,к) с выходами 62 – 76 % (схема), причем промежуточные *N*-ацилированные производные в этих условиях выделить не удалось.

Синтез тиоамидов в ряде случаев является трудоемким, что накладывает ограничения по варьированию заместителя в положении 2 бензотиазин-4-она. Более широкие возможности открываются при использовании в качестве фторсодержащего блока (полифторбензоилизотиоцианата (XI), полученного из полифторбензоилхлорида (X). Реакцией циклоалкилиминов с растворами соединения (XI) при нагревании в присутствии триэтиламина получены 2-циклоалкилимино[1,3]-бензотиазин-4-оны (VIл–н) с выходами 70 – 75 % без выделения промежуточных тиомочевин. Присоединение 2-аминопиридина и 2-аминопиримидина к (поли-

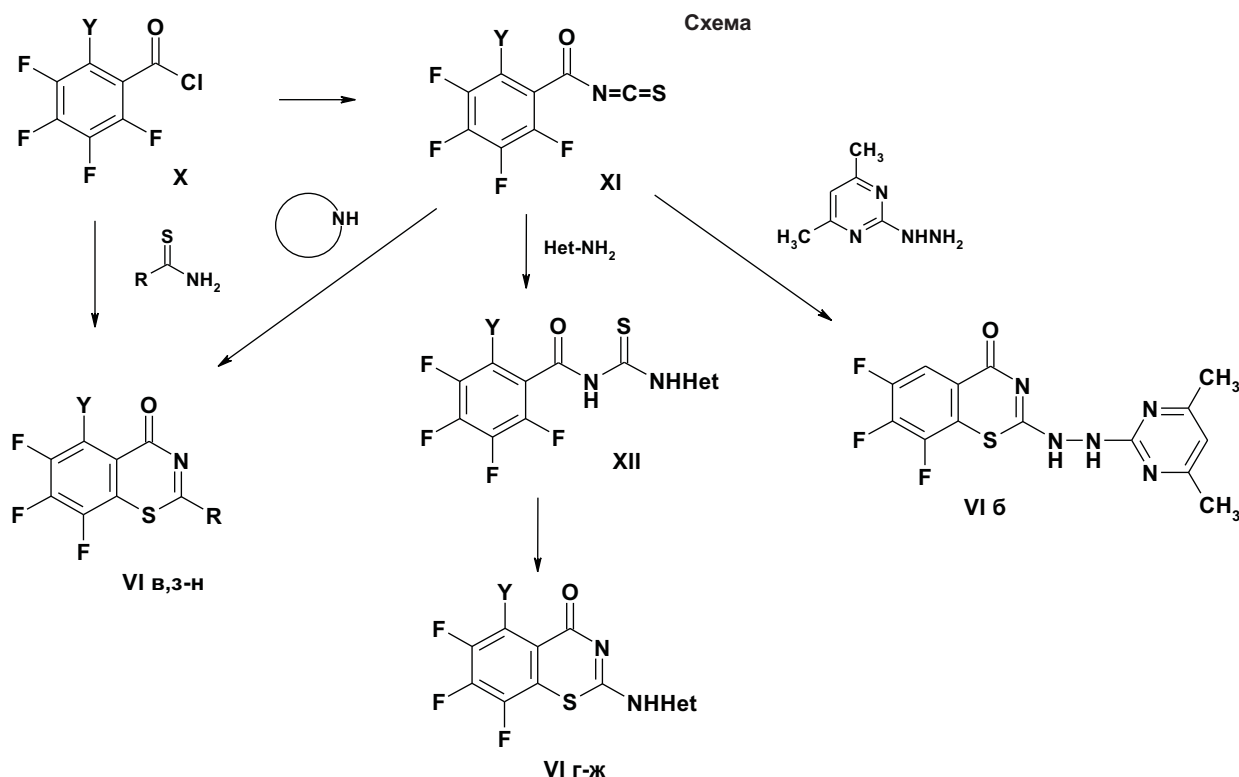


Таблица 1
Туберкулоостатическая активность [a]-аннелированных фторхинолонов (I), хиназолинов (II) и [a]-аннелированных хиназолинов (III – V)

Соединение	МИК, мкг/мл
Ia	6,25
Iб	1,56
Iв	12,5
IIa	> 12,5
IIб	> 12,5
IIIa	3,12
IIIб	1,56
IIIв	0,3
IVa	0,62
IVб	12,5
IVв	12,5
Va	12,5
Vб	12,5
Vв	12,5

фторбензоил)изотиоцианатам (XI), гладко протекающее в ацетонитриле при комнатной температуре, приводит к соединениям (XII). Циклизация тиомочевин (XII) в [1, 3]-бензотиазин-4-оны протекает при кипячении в толуоле в присутствии триэтиламина в течение 3 ч или в диметилсульфоксиде (ДМСО) в течение 3 мин с выходами 87 – 90 %. Нагревание 2-гидразино-4,6-диметилпиримидина с (тетрафторбензоил)изотиоцианатом в ацетонитриле в течение 1 ч привело к соединению (VIб) (схема). Строение 2-R-бензотиазин-4-онов (VIб – н) подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{19}F и масс-спектров (см. экспериментальную химическую часть).

Экспериментальная химическая часть

2-Метил-8,10-дифтор-9-(4-этоксикарбонилпиперазин-1-ил)-6Н-пиридо[1,2-а]хиназолин-6-он (IIIв). К 0,6 г 2-метил-8,9,10-трифтор-6Н-пиридо[1,2-а]хиназолин-6-она (2,4 ммоль) в 5 мл диметилформамида добавили 1,6 мл (10 ммоль) 1-этоксикарбонилпиперазина. Реакционную массу кипятили в течение 5 ч, после охлаждения осадок производного (IIIв) отфильтровали и перекристаллизовали из этанола. Выход 0,66 г (67,8 %), т. пл. 112 – 114 °С. ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1,22, т (3Н, CH_3); 2,3, д (3Н, CH_3 , J_4 0,9 Гц); 3,33, м (4Н, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3,53, м (4Н, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 4,08, к (2Н, OCH_2); 7,48, д (1Н, J_3 9,2 Гц, 4-Н); 7,63, дд (1Н, J_3 9,3 Гц, J_4 1,9 Гц, 3-Н); 7,72, дд (1Н, J_3 12,1 Гц, J_5 1,6 Гц, 7-Н); 8,56, с (1Н, 1-Н). $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$.

2-(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)гидразино-6,7,8-трифтор[1,3]бензотиазин-4-он (VIб). Раствор 8 ммоль тетрафторбензоилизотиоцианата в ацетонитриле добавляли к суспензии 0,55 г (4 ммоль) 2-гидразино-4,6-диметилпиримидина в 10 мл безводного ацетонитрила. Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре 30 мин, затем кипятили в течение 1 ч, после этого упаривали до 1/4 объема. Выпавший осадок бензотиазинона (VIб) отфильтровывали и пе-

рекристаллизовывали из ДМСО. Выход 0,95 г (67,3 %), т. пл. > 250 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,28, с (6Н, 2CH_3); 6,58, с (1Н, 5'-Н); 7,94, ддд (1Н, J_3 10,0 Гц, J_4 7,8 Гц, J_5 2,0 Гц, 5-Н); 11,0, уш. с (1Н, NH); 11,9, уш. с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м. д.: 9,48, м (1F); 26,70, м (1F); 26,93, м (1F). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$ %): 353 [M^+] (85), 191 (30), 190 (20), 164 (10), 163 (100), 162 (21), 123 (35), 109 (12), 108 (40), 107 (15), 96 (15), 93 (14), 67 (30), 66 (11). $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$.

6,7,8-Трифтор-2-фенил[1,3]бензотиазин-4-он (VIв). К 0,5 г (3,6 ммоль) бензтиоамида в 8 мл сухого толуола добавляли 1,6 мл (7 ммоль) хлорангидрида тетрафторбензойной кислоты. Реакционную массу кипятили в течение 3 ч, затем охлаждали. Выпавший осадок производного (VIв) отфильтровывали и перекристаллизовывали из ДМСО. Выход 0,8 г (76,4 %), т. пл. 160 – 162 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7,62, м, (2Н); 7,73, м (1Н); 8,15, ддд (1Н, J_3 10,3 Гц, J_4 7,4 Гц, J_5 2,2 Гц, 5-Н); 8,19, м (2Н). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ_{F} , м. д.: 151,84, ддд (1F, J_3 22,5 Гц, J_3 21,5 Гц, J_4 7,4 Гц, 7-F); 135,10, ддд (1F, J_3 21,5 Гц, J_4 6,2 Гц, J_5 2,2 Гц, 8-F); 132,50, ддд (1F, J_3 22,5 Гц, J_3 10,3 Гц, J_4 6,2 Гц, 6-F). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$ %): 293 [M^+] (11), 190 (100), 162 (30). $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{F}_3\text{NOS}$.

Соединения (VIз – л) получали аналогично.

6,7,8-Трифтор-2-(пиридин-2-ил)[1,3]бензотиазин-4-он (VIз): выход 76,5 %, т. пл. 166 – 168 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,75, дд (1Н, J_3 8,0 Гц, J_3 4,0 Гц, 5'-Н); 8,10, тд (1Н, J_3 8,0 Гц, J_4 1,8 Гц, 4'-Н); 8,13, ддд (1Н, J_3 10,4 Гц, J_4 7,4 Гц, J_5 2,2 Гц, 5-Н); 8,38, д (1Н, J_3 8,0 Гц, 3'-Н); 8,79, дд (1Н, J_3 4,0 Гц, J_4 1,8 Гц, 6'-Н). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м. д.: 11,05, ддд (1F, J_3 22,5 Гц, J_3 21,1 Гц, J_4 7,4 Гц, 7-F); 27,36, ддд (1F, J_3 21,1 Гц, J_4 6,2 Гц, J_5 2,2 Гц, 8-F); 30,30, ддд (1F, J_3 22,5 Гц, J_3 10,4 Гц, J_4 6,2 Гц, 6-F). $\text{C}_{13}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$.

5,6,7,8-Тетрафтор-2-(4-хлорфенил)[1,3]бензотиазин-4-он (VIи): выход 62,6 %, т. пл. 186 – 188 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,66, д (2Н, J_3 8,8 Гц, 3',5'-Н); 8,20, д (2Н, J_3 8,8 Гц, 2',6'-Н). $\text{C}_{14}\text{H}_4\text{F}_4\text{NOSCl}$.

6,7,8-Трифтор-2-(*n*-толил)[1,3]бензотиазин-4-он (VIк): выход 71,2 %, т. пл. 184 – 186 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,46, с (3Н, CH_3); 7,43, д (2Н, J_3 8,0 Гц, 3',5'-Н); 8,09, д (2Н, J_3 8,0 Гц, 2',6'-Н); 8,14, ддд (1Н, J_3 10,0 Гц, J_4 7,5 Гц, J_5 2,3 Гц, 5-Н). $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_3\text{NOS}$.

6,7,8-Трифтор-2-(пиридин-2-ил)[1,3]бензотиазин-4-он (VIл): выход 77,1 %, т. пл. 182 – 184 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,76, ддд (1Н, J_3 8,0 Гц, J_3 4,8 Гц, J_4 0,8 Гц, 5'-Н); 8,10, тд (1Н, J_3 8,0 Гц, J_4 1,8 Гц, 4'-Н); 8,36, дд (1Н, J_3 8,0 Гц, J_3 0,8 Гц, 3'-Н); 8,79, дд (1Н, J_3 4,8 Гц, J_4 1,8 Гц, 6'-Н). $\text{C}_{13}\text{H}_4\text{F}_4\text{N}_2\text{OS}$.

6,7,8-Трифтор-2-(пиридин-2-ил)амино[1,3]бензотиазин-4-он (VIг). Раствор 0,3 г (0,9 ммоль) тиомочевин (IIIа) в 3 мл ДМСО кипятили в течение 3 мин, выпавший осадок VIг отфильтровывали и перекристаллизовывали из ДМСО. Выход 0,25 г (90,2 %), т. пл. 202 – 204 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,16, ддд (1Н, J_3 8,0 Гц, J_3 5,0 Гц, J_4 0,5 Гц, 5'-Н); 7,29, дд (1Н, J_3 8,0 Гц, J_4 0,5 Гц, 3'-Н); 7,81, тд (1Н, J_3 8,0 Гц, J_4 1,5 Гц, 4'-Н); 7,97, ддд (J_3 9,8 Гц, J_4 7,5 Гц, J_5 2,3 Гц, 5-Н); 8,41, дд

(1H, J₃ 5,0 Гц, J₄ 1,5 Гц, 6'-H); 12,2, уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ_F, м. д.: 10,12, м (1F); 26,20, м (1F); 27,37, м (1F). Масс-спектр, m/z, (I_{отн.} %): 309 [M⁺] (30), 308 (19), 190 (19), 162 (23), 119 (100), 78 (35). C₁₃H₆F₃N₃OS.

Соединения (VIд – ж) были синтезированы аналогично.

6,7,8-Трифтор-2-(пиримидин-2-ил)амино[1,3]бензотиазин-4-он (VIд). Выход 89,1 %, т. пл. 262 – 264 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7,27, т (1H, J₃ 4,9 Гц, 5'-H), 8,02, ддд (1H, J₃ 10,0 Гц, J₄ 7,7 Гц, J₅ 2,2 Гц, 5-H), 8,78, д (1H, J₃ 4,9 Гц, 4'-H), 12,5, уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ_F, м. д.: 10,09, м (1F), 27,35, м (1F), 27,92, м (1F). Масс-спектр, m/z, (I_{отн.} %): 310 [M⁺] (40), 191 (13), 190 (100), 162 (43), 120 (25). C₁₂H₅F₃N₄OS.

5,6,7,8-Тетрафтор-2-(пиримидин-2-ил)амино[1,3]-бензотиазин-4-он (VIе). Выход 87,4 %, т. пл. 279 – 281 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7,25, т (1H, J₃ 5,0 Гц, 5'-H); 8,75, д (1H, J₃ 5,0 Гц, 4'-H); 12,4, уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ_F, м. д.: 6,05, м (1F); 13,78, м (1F); 21,19, м (1F); 25,52, м (1F). Масс-спектр, m/z, (I_{отн.} %): 328 [M⁺] (40), 209 (12), 208 (100), 180 (38), 148 (12), 120 (54). C₁₂H₄F₄N₄OS.

5,6,7,8-Тетрафтор-2-(пиридин-2-ил)амино[1,3]-бензотиазин-4-он (VIж). Выход 88,4 %, т. пл. 220 – 222 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7,14, ддд (1H, J₃ 7,8 Гц, J₃ 5,0 Гц, J₄ 0,8 Гц, 5'-H); 7,29, дд (1H, J₃ 7,8 Гц, J₄ 0,8 Гц, 3'-H); 7,79, тд (1H, J₃ 7,8 Гц, J₄ 1,5 Гц, 4'-H); 8,38, дд (1H, J₃ 5,0 Гц, J₄ 1,5 Гц, 6'-H); 12,2, уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ_F, м. д.: 5,52, м (1F); 13,11, м (1F); 20,97, м (1F); 25,40, м (1F). Масс-спектр, m/z, (I_{отн.} %): 327 [M⁺] (28), 326 (15), 208 (21), 180 (22), 120 (12), 119 (100), 78 (56), 51 (12). C₁₃H₅F₄N₃OS.

5,6,7,8-Тетрафтор-2-(морфолин-4-ил)[1,3]бензотиазин-4-он (VIи). К раствору 0,96 г (4,5 ммоль) пентафторбензоилхлорида в 1,5 мл толуола добавляли раствор 0,35 г (4,5 ммоль) NH₄SCN в 5 мл ацетона. Смесь выдерживали 5 мин при 40 °С, отфильтровывали NH₄Cl. К фильтрату добавляли раствор 0,39 мл (4,5 ммоль) морфолина в 5 мл ацетона. Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре 3 ч, затем упаривали. К остатку добавляли 15 мл толуола и 1,25 мл (0,91 г, 9 ммоль) NEt₃. Реакционную массу кипятили 3 ч, после охлаждения осадок соединения (VIи) отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 68,4 %, т. пл. 153 – 155 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3,71, м (4H, N(CH₂)₂); 3,82, м (4H, O(CH₂)₂). Масс-спектр, m/z, (I_{отн.} %): 320 [M⁺], (14), 208 (100), 180 (21), 209 (11). C₁₂H₈F₄N₂OS.

6,7,8-Трифтор-2-(4-этоксикарбонилпиперазин-1-ил)-[1,3]бензотиазин-4-он (VIм): выход 75,3 %, т. пл. 131 – 133 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1,21, т (3H, CH₃), 3,54, м (4H, N(CH₂)₂), 3,87, м (4H, N(CH₂)₂), 4,09 к (2H, OCH₂), 8,05, ддд (1H, J₃ 10,2 Гц, J₄ 7,2 Гц, J₅ 2,1 Гц, 5-H). Масс-спектр, m/z, (I_{отн.} %): 373 [M⁺], (17), 190 (94), 258 (70), 162 (30), 128 (81), 56 (100). C₁₅H₁₄F₃N₃O₃S. Данные элементного анализа всех синтезированных соединений соответствуют вычисленным.

Экспериментальная биологическая часть

Значения МИК определяли в НИИ “Фтизиопульмонология” методом абсолютных концентраций на плотной среде “Новая” с использованием лабораторного штамма микобактерий туберкулеза (МБТ) H₃₇RV.

Таблица 2
Туберкулоостатическая активность фторсодержащих бензотиазинонов (VI, VII) и [b]-аннелированных бензотиазинонов (VIII, IX)

Соединение	R	R ¹	Y	МИК, мкг/мл
VIa	морфолин-4-ил	морфолин-4-ил	H	0,36
VIб	(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гидразино	F	H	12,5
VIв	Ph	F	H	50
VIг	(пиридин-2-ил)амино	F	H	12,5
VIд	(пиримидин-2-ил)амино	F	H	12,5
VIе	(пиримидин-2-ил)амино	F	F	12,5
VIж	(пиридин-2-ил)амино	F	F	12,5
VIз	пиридин-2-ил	F	H	0,3
VIи	n-C ₆ H ₄	F	F	6,25
VIк	n-CH ₃ C ₆ H ₄	F	H	> 12,5
VIл	пиридин-2-ил	F	F	> 12,5
VIм	4-этоксикарбонилпиперазин-1-ил	F	H	12,5
VIн	морфолин-4-ил	F	F	12,5
VIIa	CN	–	H	0,36
VIIб	COPh	–	F	6,25
VIIв	CN	–	F	12,5
VIIг	COPh	–	H	12,5
VIIIa	морфолин-4-ил	–	–	0,1
VIIIб	4-этоксикарбонилпиперазин-1-ил	–	–	50
VIIIв	пирролидин-1-ил	–	–	50
IX	4-метилпиперидин-1-ил	F	4-метилпиперидин-1-ил	3,12

Навеску культуры лабораторного штамма помещали в стерильную фарфоровую ступку, тщательно растирали до гомогенной массы, постепенно добавляя стерильный физиологический раствор. Полученную суспензию культуры стандартизовали по бактериальному стандарту мутности, соответствующему 500 млн микробных тел (5 единиц ГКИ). Навески препарата по 10 мкг помещали в пробирки и растворяли в 1 мл ДМСО, с последующим разведением 9 мл воды. Концентрации исследуемых соединений (12,8; 6,4; 3,2; 1,6; 0,8; 0,4; 0,3; 0,2; 0,1 мкг/мл) готовили на дистиллированной воде.

Среду свертывали в наклонном положении в течение 20 мин при температуре 85 °С, а затем засеивали приготовленной взвесью МБТ по 0,2 мл, закрывали резиновыми пробками и помещали в наклонном положении в термостат при температуре 37 °С. Действие каждой концентрации препарата на МБТ изучали на трех параллельных рядах. Регистрацию полученных результатов проводили через 10 дней. Препаратом сравнения служил изониазид в концентрациях 1 и 5 мкг/мл.

Результаты и их обсуждение

Из данных табл. 1 следует, что среди [а]-аннелированных производных хинолона и хиназолинона более высокой туберкулостатической активностью обладают 6Н-пиридо[1, 2-а]хиназолин-4-оны (III) и пиразоло[1, 5-а]хиназолин-5-он (IVa). В ряду соединений (III) активность зависит от природы заместителей R и R¹. Наибольшую активность (МИК 0,3 мкг/мл) проявило соединение (IIIв), имеющее в положении 2 метильную группу, а в положении 9 — остаток 4-этоксикарбонилпиперазина. Близкое значение МИК (0,62 мкг/мл) показало соединение (IVa). Менее активны [а]-аннелированные производные хинолона (I), хотя и в этом ряду активность зависит от заместителя R в положении 10. Более активно соединение (Iб) с фрагментом пирролидина в этом положении.

В ряду 2-замещенных и [b]-аннелированных производных бензотиазинона было найдено несколько сое-

динений с высокой туберкулостатической активностью (табл. 2).

Таким образом, фторсодержащие производные хинолона, хиназолинона и бензотиазинона проявляют выраженную туберкулостатическую активность и перспективны для дальнейшего поиска противотуберкулезных средств.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 06-03-32747, № 04-03-96107-Урал и № 04-03-96011-Урал), грантов Минобразования и CRDF, Annex BF4MO5, EK-005-X2[REC-005], “BRNE 2004 post-doctoral fellowship award” Y2-C-05-01, а также гранта президента РФ МК-1492.2005.03 и ИШ-9178.2006.3.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. Bouzard, Recent Developments in the Chemistry of Quinolones, In: *Antibiotic and antiviral compounds. Chemical synthesis and modification*, R. Krohn, H. A. Kirst, H. Meeg eds, Wienhiem, VCH Publishers Inc., N. Y. (1993), pp. 187 – 203.
2. Р. Г. Глушков, И. Б. Левшин, Н. Б. Марченко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **18**(9), 1048 – 1065 (1984).
3. Г. А. Мокрушина, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Ж. всец. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева*, **36**(4), 447 – 455 (1991).
4. Г. А. Мокрушина, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, **29**(9), 5 – 19 (1995).
5. H. Tomioka, H. Saito, K. Sato, *Antimicrob. Agents Chemoter.*, **37**(6), 1259 – 1263 (1993).
6. Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, М. А. Кравченко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(11), 15 – 18 (2004).
7. A. A. El-Tombary, K. A. Ismail, O. M. Aboulrafa, et al., *Farmaco*, **54**, 486 – 492 (1999).
8. M. J. Deetz, J. P. Malerich, A. M. Beatty, et al., *Tetrahedron Let.*, **42**, 1851 – 1854 (2001).
9. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, А. А. Лаева, В. Н. Чарушин, *Известия АН, Сер. Хим.*, (3), 720 – 724 (2005).
10. Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, А. А. Лаева и др., *Журн. орган. химии*, **41**(7), 1092 – 110 (2005).
11. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, М. И. Кодесс и др., *Известия АН, Сер. Хим.*, (10), 2216 – 2220 (2004).
12. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, А. А. Лаева, В. Н. Чарушин, *Журн. орган. химии*, **41**(11), 1705 – 1711 (2005).
13. Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, Г. А. Мокрушина и др., *Журн. орган. химии*, **39**(2), 270 – 278 (2003).

Поступила 15.06.06

SYNTHESIS AND TUBERCULOSTATIC ACTIVITY OF FLUORINE-CONTAINING DERIVATIVES OF QUINOLONE, QUINAZOLINONE, AND BENZOTHIAZINONE

E. V. Nosova¹, G. N. Lipunova¹, M. A. Kravchenko², A. A. Laeva¹, V. N. Charushin³

¹ Ural State Technical University, Yekaterinburg, 620002 Russia;

² Phthisiopulmonology Research Institute, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, 620039 Russia;

³ Institute of Organic Synthesis, Ural Division of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620219 Russia

A series of fluorine-containing derivatives of quinolone, quinazolinone and benzothiazinone have been synthesized using methods based on the interaction of polyfluorobenzoic acid chlorides with N,C-, N,N- and N,S-dinucleophiles. Using (tetrafluorobenzoyl)isothiocyanate as a fluorine-containing building block opens ways to the synthesis of a variety of benzothiazinones substituted at position 2. Several among the synthesized fluorine-containing azaheterocycles were found to exhibit moderate and high activity against *Micobacterium tuberculosis* H₃₇R_v.