ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 3, с. 437–441

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.832.7

НОВЫЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-МЕТИЛТИО-4-АРИЛАМИНОХИНАЗОЛИНОВ[1]

© 2021 г. Э. В. Носова[a, b, *], Ю. В. Пермякова[a], Г. Н. Липунова[b], В. Н. Чарушин[a, b]

[a] ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», кафедра органической и биомолекулярной химии, Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19
*e-mail: emilia.nosova@yandex.ru

[b] ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН), Россия, 620219 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

Поступила в редакцию 10.12.2020 г.
После доработки 21.12.2020 г.
Принята к публикации 22.12.2020 г.

Синтезирован ряд новых 4-ариламинохиназолинов на основе 2-метилтио-6,7,8-трифторхиназолин-4(3*H*)-она. Показано, что реакции этих соединений с циклоалкилиминами протекают с замещением атома фтора в положении 7 и с сохранением метилтиогруппы в положении 2. 6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(2-метоксифениламино)хиназолин проявил туберкулостатическую активность *in vitro* (МИК 1.5 мкг/мл).

Ключевые слова: фторсодержащие хиназолины, хлор-дезоксигенирование, нуклеофильное замещение, 4-ариламинохиназолины, туберкулостатическая активность

DOI: 10.31857/S0514749221030137

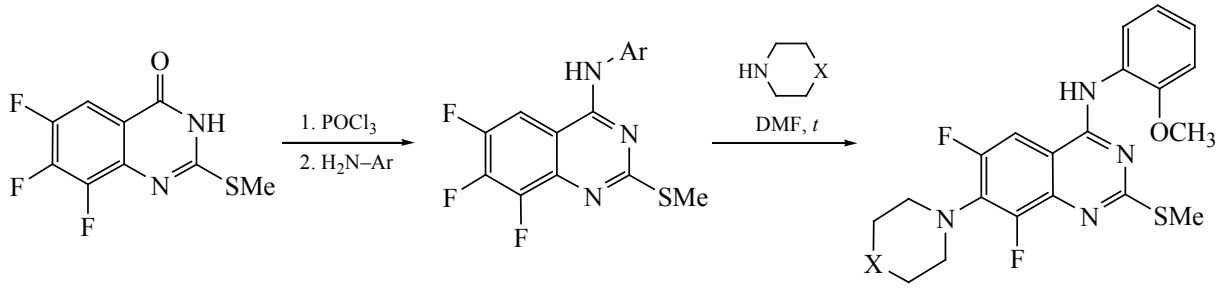
Хиназолин представляет собой популярный скаффолд в дизайне лекарственных препаратов с различными механизмами действия [1, 2]. Недавно были получены данные по ингибированию двух субъединиц цитохрома bc1 микобактерий производными 2-этилтио-4-метиламинохиназолинов [3]. Среди аминохиназолинов особого внимания заслуживает ариламинохиназолиновый фрагмент, который стал одним из важных типов фармакофоров, широко используемых в разработке нового класса цитостатиков [4].

Ранее нами был разработан способ синтеза 2-метилтио-6,7,8-трифторхиназолин-4(3*H*)-она **1**, основанный на циклоконденсации тетрафторбензоилхлорида с S-метилизотиомочевиной [5] и показано, что модификация положения 4 соединения **1** может приводить к производным, активным в отношении покс-вирусов [6]. 2-Метилтио-4-хлор-6,7,8-трифторхиназолин, образующийся при взаимодействии **1** с хлорокисью фосфора, представляет собой субстрат с тремя конкурирующими центрами для нуклеофильной атаки, причем при кипячении с производным анилина в ацетонитриле нуклеофильному замещению подвергается только атом хлора в положении 4 [5].

В данной работе нами получены новые производные 4-ариламинохиназолина **2a–e**, **3a**, **b** (схема 1) для исследования их туберкулостатической активности. Кипячение 4-хлорпроизводного, генерированного из хиназолинона **1**, с ариламинами в ацетонитриле в течение 3 ч приводит к целевым продуктам **2a–e** с выходами 72–86%.

[1] Статья публикуется по материалам доклада, представленного на IV Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов», 16–20 ноября 2020, г. Екатеринбург.

Схема 1



1 **2a–e** **3a**, **b**

2, Ar = 4-метоксифенил (**a**), 2-метоксифенил (**b**), 4-(метоксикарбонил)фенил (**c**), 4-бромфенил (**d**), 3-нитро-4-фторфенил (**e**); **3**, X = N–COOEt (**a**), O (**b**).

Ранее было показано, что при взаимодействии 2-метилтио-4-анилино-6,7,8-трифторхиназолина с циклоалкиламинами реакция может протекать по двум направлениям: с замещением метилтиогруппы в положении 2 (при действии морфолина) либо с замещением атома фтора в положении 7 (при действии пирролидина) [6]. При кипячении соединения **2b** с 1-этоксикарбонилпиперазином или морфолином в среде диметилформамида в течение 3.5 ч замещению на соответствующий амин подвергается атом фтора в положении 7, в результате были получены 7-замещенные производные **3a**, **b**. Вероятно, наличие метокси-группы в *орто*-положении ароматического заместителя создает пространственные затруднения, и тем самым препятствует замещению группы SMe. Кроме того, метоксианилиновый фрагмент оказывает более электронодонорный эффект на пиридиновый фрагмент, чем анилиновый, что снижает реакционную способность метилтиогруппы в положении 2 к нуклеофильному замещению.

Структура фторсодержащих хиназолинов **2**, **3** установлена на основании данных ЯМР ^{1}H, ^{19}F и масс-спектров. Убедительным доказательством образования соединений **3a**, **b** выступает наличие двух сигналов фтора на спектре ЯМР ^{19}F. Кроме того, в спектре ЯМР ^{1}H проявляется характерный сигнал протона H^5 в виде дублета, сигнал протонов группы SMe присутствует. В пользу структур **3a**, **b** также свидетельствуют данные масс-спектров, интенсивность пика молекулярного иона составляет 18–23% (*m/z* 489 и 418, соответственно). Стопроцентную интенсивность имеют пики, образующиеся при отрыве метокси-группы от молекулярного иона (*m/z* 458 и 387, соответственно).

В УрНИИ Фтизиопульмонологии МЗ РФ исследована туберкулостатическая активность новых фторсодержащих хиназолинов на плотной питательной среде «Новая». 6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(2'-метоксифениламино)хиназолин **2b** проявил туберкулостатическую активность на

Противотуберкулезная активность хиназолинов **2a**, **b**, **d** в отношении лабораторных штаммов микобактерий туберкулеза *in vitro* и острая токсичность на мышах *in vivo*

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл				Острая токсичность на мышах, $ЛД_{50}$, мг/кг
	$H_{37}Rv$	*M. avium*	*M. terrae*	МЛУ	
2a	6.2	–	–	–	–
2b	1.5	1.5	1.5	1.5	300
2d	12.5	–	–	–	–
Офлоксацин	0.1	0.1	0.1	0.1	5450[a]
Изониазид	0.1	0.1	0.1	–	133[b]

[a] DrugBank
[b] LD_{50} при оральном введении мышам [7]

уровне 1.5 мкг/мл в отношении лабораторных штаммов $H_{37}Rv$, *M. Avium* и *M. Terrae* и клинических штаммов микобактерий туберкулеза (МЛУ и XDR), выделенных от больных, находящихся на лечении в клинике НИИ Фтизиопульмонологии. Максимально переносимая доза (МПД) для соединения **2b** составила 90 мг/кг (при разовой дозе 600 мг/кг). Гибель 80% животных наступает при разовой дозе 300 мг/кг. Хиназолин **2b** по острой токсичности уступает изониазиду, для которого LD_{50} 133 мг/кг.

6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(4'-метоксифениламино)хиназолин (2a). К 1.0 г (4 ммоль) хиназолинона **1** добавляли 5 мл хлорокиси фосфора, реакционную массу кипятили 1.5 ч, после охлаждения раствор выливали в лед, отфильтровывали осадок 4-хлорхиназолина, после сушки интермедиата на воздухе к нему добавляли 5 мл безводного ацетонитрила и 0.493 г (4 ммоль) *n*-анизидина, реакционную массу кипятили в течение 3 ч, после охлаждения осадок соединения **2a** отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из диметилсульфоксида. Выход 1.08 г (77%), т.пл. 179–181°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.52 с (3H, SCH_3), 3.82 с (3H, OCH_3), 6.94 д.д (2H, $H^{3'}$, $H^{5'}$, ^3J 6.9, ^4J 2.2 Гц), 7.64 д.д (2H, $H^{2'}$, $H^{6'}$, ^3J 6.9, ^4J 2.2 Гц), 8.39 д.д.д (1H, H^5, ^3J 11.2, ^4J 7.8, ^5J 2.0 Гц), 9.7 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –153.50 д.д.д (1F, F^7, $^3J_{FF}$ 21.6, $^3J_{FF}$ 18.5, $^4J_{FH}$ 7.9 Гц), –147.98 д (1F, F^8, $^3J_{FF}$ 18.5 Гц), –138.08 д.д (1F, F^6, $^3J_{FF}$ 21.6, $^3J_{FH}$ 11.9 Гц). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 352 (21) $[M]^+$, 351 (100) $[M – H]^+$, 350 (16), 336 (36), 304 (17), 290 (10), 274 (11), 214 (14). Найдено, %: C 54.66; H 3.41; N 12.01. $C_{16}H_{12}F_3N_3OS$. Вычислено, %: C 54.70; H 3.44; N 11.96.

Соединения **2b–e** получены аналогично.

6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(2'-метоксифениламино)хиназолин (2b). Выход 72%, т.пл. 182–184°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.42 с (3H, SCH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 7.00–7.03 м ($1H_{аром}$), 7.09–7.12 м ($1H_{аром}$), 7.26–7.29 м ($1H_{аром}$), 7.55–7.59 м ($1H_{аром}$), 8.36 д.д.д (1H, H^5, ^3J 10.1, ^4J 7.9, ^5J 1.9 Гц), 9.5 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F {^{1}H}, δ, м.д.: –153.47 д.д (1F, F^7, $^3J_{FF}$ 21.6, $^3J_{FF}$ 18.5 Гц), –147.99 д (1F, F^8, $^3J_{FF}$ 18.5 Гц), –137.87 д (1F, F^6, $^3J_{FF}$ 21.6 Гц). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 352 (62) $[M]^+$, 351 (35) $[M – H]^+$, 321 (21), 320 (100), 274 (20), 92 (12), 77 (13), 65 (17), 51 (15), 50 (11). Найдено, %: C 54.64; H 3.39; N 12.03. $C_{16}H_{12}F_3N_3OS$. Вычислено, %: C 54.70; H 3.44; N 11.96.

6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-[4'-(метоксикарбонил)фениламино]хиназолин (2c). Выход 79%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.55 с (3H, SCH_3), 3.88 с (3H, $COOCH_3$), 7.99–8.12 м (4H, $H^{2'}$, $H^{3'}$, $H^{5'}$, $H^{6'}$), 8.48 д.д.д (1H, H^5, ^3J 9.7, ^4J 8.1, ^5J 1.6 Гц), 9.9 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –152.46 д.д.д (1F, F^7, $^3J_{FF}$ 21.7, $^3J_{FF}$ 18.4, $^4J_{FH}$ 7.7 Гц), –147.60 д (1F, F^8, $^3J_{FF}$ 18.4 Гц), –137.20 д.д (1F, F^6, $^3J_{FF}$ 21.7, $^3J_{FH}$ 11.3 Гц). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 380 (22) $[M]^+$, 379 $[M – H]^+$, 378 (23), 364 (9), 332 (15), 318 (11), 274 (29), 120 (15). Найдено, %: C 53.78; H 3.15; N 11.13. $C_{17}H_{12}F_3N_3O_2S$. Вычислено, %: C 53.82; H 3.19; N 11.08.

6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(4'-бромфениламино)хиназолин (2d). Выход 74%, т.пл. 137–139°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.10 с (3H, SCH_3), 7.52 д.д (2H, $H^{3'}$, $H^{5'}$, ^3J 6.9, ^4J 3.0 Гц), 7.78 д.д (2H, $H^{2'}$, $H^{6'}$, ^3J 6.9, ^4J 3.0 Гц), 8.42 д.д.д (1H, H^5, ^3J 11.3, ^4J 7.8, ^5J 1.9 Гц), 9.8 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F {^{1}H}, δ, м.д.: –152.74 д.д (1F, F^7, $^3J_{FF}$ 21.5, $^3J_{FF}$ 17.9), –147.67 д (1F, F^8, $^3J_{FF}$ 17.9 Гц), –137.45 д (1F, F^6, $^3J_{FF}$ 21.5 Гц). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 402 (42) $[M]^+$, 401 (100) $[M – H]^+$, 400 (57), 399 (92), 398 (16), 355 (10), 354 (16), 353 (11), 352 (15), 320 (10), 275 (10), 274 (51), 273 (20), 214 (18), 157 (13), 155 (11), 92 (12), 91 (24), 90 (14), 78 (11), 77 (12), 76 (30), 75 (29), 65 (11), 64 (18), 63 (39), 49 (16), 46 (25), 45 (40), 44 (39). Найдено, %: C 44.96; H 2.21; N 10.55. $C_{15}H_9BrF_3N_3S$. Вычислено, %: C 45.02; H 2.27; N 10.50.

6,7,8-Трифтор-2-метилтио-4-(3'-нитро-4'-фторфениламино)хиназолин (2e). Выход 86%, т.пл. 158–160°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.55 с (3H, SCH_3), 7.54 д.д (1H, $H^{5'}$, $^3J_{HF}$ 10.8, $^3J_{HH}$ 9.2 Гц), 8.25–8.28 м (1H, $H^{6'}$), 8.42 д.д.д (1H, H^5, ^3J 10.8, ^4J 7.7, ^5J 2.1 Гц), 8.78 д.д (1H, $H^{2'}$, $^4J_{HF}$ 6.8, $^4J_{HH}$ 2.8 Гц), 10.1 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F {^{1}H}, δ, м.д.: –152.09 д.д (F^7, $^3J_{FF}$ 21.5, $^3J_{FF}$ 18.4 Гц), –147.32 д (F^8, $^3J_{FF}$ 18.4 Гц), –136.86 д (F^6, $^3J_{FF}$ 21.5 Гц), –124.09 с ($F^{3'}$). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 384 (88) $[M]^+$, 368 (21), 367 (100), 338 (28), 337 (87), 336 (54), 292 (42), 291 (57), 215 (12),

214 (45), 183 (19), 157 (10), 144 (10), 110 (20), 109 (19), 108 (26), 106 (15), 95 (11), 94 (55), 93 (13), 83 (21), 82 (37), 81 (28), 75 (12), 70 (12), 63 (22), 62 (10), 57 (20), 46 (29), 45 (63), 44 (41). Найдено, %: C 46.93; H 2.16; N 14.52. $C_{15}H_8F_4N_4O_2S$. Вычислено, %: C 46.88; H 2.10; N 14.58.

6,8-Дифтор-[7-(4-этоксикарбонилпиперазино)]-2-метилтио-4-(4'-метоксифениламино)-хиназолин (3a). К 0.546 г (1.55 ммоль) хиназолинона **2b** в 3.3 мл диметилформамида добавляли 0.97 мл (6.52 ммоль) 1-этоксикарбонилпиперазина, реакционную массу кипятили 3.5 ч, после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из диметилсульфоксида. Выход 0.58 г (76%), т.пл. 161–163°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.27 т (3H, CH_3, *J* 7.0 Гц), 2.51 с (3H, SCH_3), 3.30–3.36 м [4H, $N(CH_2)_2$], 3.57–3.63 м (4H, OCH_2), 4.10 к (2H, OCH_2, *J* 7.0 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 7.00–7.04 м ($1H_{аром}$), 7.07–7.11 м ($1H_{аром}$), 7.22–7.27 м ($1H_{аром}$), 7.65–7.68 м ($1H_{аром}$), 8.03 д (1H, H^5, ^3J 11.6 Гц), 9.08 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –135.23 д (F^8, $^4J_{FF}$ 7.8 Гц), –122.24 д (F^6, $^4J_{FF}$ 7.8 Гц). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 489 (23) $[M]^+$, 458 (100), 459 (28), 56 (25). Найдено, %: C 56.43; H 5.15; N 14.31. $C_{23}H_{25}F_2N_5O_3S$. Вычислено, %: C 56.70; H 5.50; N 14.66.

Хиназолин **3b** синтезировали аналогично.

6,8-Дифтор-[7-(морфолин-4-ил)]-2-метилтио-4-(4'-метоксифениламино)-хиназолин (3b). Выход 72%, т.пл. 143–145°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.42 с (3H, SCH_3), 3.33–3.39 м [4H, $N(CH_2)_2$], 3.77–3.83 м [4H, $O(CH_2)_2$], 3.85 с (3H, OCH_3), 6.98–7.01 м ($1H_{аром}$), 7.06–7.09 м ($1H_{аром}$), 7.21–7.24 м ($1H_{аром}$), 7.65–7.69 м ($1H_{аром}$), 8.02 д (1H, H^5, ^3J 11.6 Гц), 9.1 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –135.69 д (F^8, $^4J_{FF}$ 7.8 Гц), –122.25 д (F^6, $^4J_{FF}$ 7.8 Гц). Масс-спектр (ЭУ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 418 (19) $[M]^+$, 387 (100), 388 (22). Найдено, %: C 57.41; H 4.82; N 13.39. $C_{20}H_{20}F_2N_4O_2S$. Вычислено, %: C 54.60; H 4.96; N 13.50.

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{19}F зарегистрированы в растворе DMSO-d_6 на спектрометре Bruker Avance-400, тетраметилсилан (ЯМР ^{1}H и ^{13}C) и $CFCl_3$ (ЯМР ^{19}F) были использованы как внутренние стандарты. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra с электронной ионизацией (EI) образца. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin–Elmer 2400 Series II CHN analyzer. Температуры плавления определены на приборе Boetius melting point apparatus.

ВЫВОДЫ

Нами разработан эффективный метод получения фторсодержащих 2-метилтио-4-ариламино-6,7,8-трифторхиназолинов, базирующийся на доступном фторсинтоне – тетрафторбензойной кислоте. Полученные данные свидетельствует о том, что для дизайна новых туберкулостатиков целесообразно проводить химическую модификацию 4-анизидино-2-метилтио-6,7,8-трифторхиназолина по положениям 2 и 7 за счет введения фармакофорных групп.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают особую благодарность М.А. Кравченко (Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России) за проведение тестирования соединений в отношении микобактерий туберкулеза.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект № FEUZ-2020-0058 (H687.42Б.223/20).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mohamed H.S., Abdel-Latif M.K., Ahmed S. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 1660–1668. doi 10.1134/S1070428020090250
2. Бахтеева Е.И., Ким Д.Г., Шарутин В.В. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1321–1328. [Bakhteeva E.I., Kim D.G., Sharutin V.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 1505–1511.] doi 10.1134/S1070428020090018
3. Lupien A., Foo C.S.-Y., Savina S., Vocat A., Piton J., Monakhova N., Benjak A., Lamprecht D.A., Steyn A.J.C., Pethe K., Makarov V.A., Cole S.T. *PLoS Pathog*. **2020**, *16*, 1008270. doi 10.1371/journal.ppat.1008270
4. Липунова Г.Н., Носова Э.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. *Усп. хим*. **2016**, *85*, 759–793. [Lipunova G.N., Nosova E.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N.

Russ. Chem. Rev. **2016**, *85*, 759–793.] doi 10.1070/RCR4591

5. Layeva A.A., Nosova E.V., Lipunova G.N., Trashakhova T.V., Charushin V.N. *J. Fluorine Chem*. **2007**, *128*, 748–754. doi 10.1016/j.jfluchem.2007.03.005
6. Липунова Г.Н., Носова Э.В., Лаева А.А., Чарушин В.Н. *Хим.-фарм. ж*. **2011**, *45*, 76–79. [Lipunova G.N., Nosova E.V., Layeva A.A., Charushin V.N. *Pharm. Chem. J*. **2011**, *45*, 76–79.] doi 10.1007/s11094-011-0595-x
7. *Handbook of Anti-Tuberculosis Agents Tuberculosis. Tuberculosis*. **2008**, *88*, 85–196. doi 10.1016/S1472-9792(08)70002-7

Novel Flurine-Containing Derivatives of 2-Methylthio-4-arylaminoquinazolines

E. V. Nosova[a, b, *], Yu. V. Permyakova[a], G. N. Lipunova[b], and V. N. Charushin[a, b]

[a] *Department of Organic and Biomolecular Chemistry, Ural Federal University, ul. Mira, 19, Ekaterinburg, 620002 Russia*
**e-mail: emilia.nosova@yandex.ru*
[b] *Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Division of the Russian Academy of Sciences, ul. S. Kovalevskoy, 22, Ekaterinburg, 620219 Russia*

Received December 10, 2020; revised December 21, 2020; accepted December 22, 2020

A series of novel 4-arylaminoquinazolines based on 2-methylthio-6,7,8-trifluoroquinazolin-4(3*H*)-one has been synthesized. It was found that interaction of these compounds with cycloalkylimines leads to the substitution of F^7 atom and methylthio group at position 2 retains. 6,7,8-Trifluoro-2-methylthio-4-(2-methoxyphenylamino)-quinazoline demonstrated tuberculostatic activity in vitro (MIC 1.5 μg/mL).

Keywords: fluorine-containing quinazolines, chlorodesoxygenation, nucleophilic substitution, 4-arylamino-quinazolines, tuberculostatic activity