

# ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ 4-О-АРИЛ- І 4-N-АЛКІЛ/АРИЛХІНАЗОЛІНІВ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ JNK-КІНАЗНОЇ АКТИВНОСТІ

І.Ю.Капустянський, С.М.Коваленко, Л.В.Євсєєва, О.В.Заремба

Національний фармацевтичний університет  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: wognyk@ukr.net

**Ключові слова:** 4-О-арил- і 4-N-алкіл(арил)хіназоліни; 4-N-(ціаноарил)хіназоліни;  
інгібітори JNK-кіназ

З метою дослідження JNK-кіназної активності похідних хіназолінів був синтезований ряд 4-О-арил- і 4-N-алкілхіназолінів за стандартними методиками нуклеофільного заміщення 4-хлорохіназолінів у присутності поташу. 4-Хлорохіназоліни одержували за реакцією взаємодії  $\text{POCl}_3$  з 3Н-хіназолін-4-онами; при цьому використовували ДМФА як розчинник. Для синтезу 4-N-арилхіназолінів описані вище умови не дали бажаних результатів, тому для каталізу реакції була використана оцтова кислота. Таким чином, було отримано 40 сполук з класу 4-(О)N-(арил)алкілхіназолінів. Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ . У спектрах отриманих сполук спостерігалися характерні для хіназолінів сигнали протонів у другому положенні. Сигнали інших протонів добре відповідають очікуваній структурі. Також були визначені точки плавлення та чистота синтезованих сполук. З використанням програми PASS Professional проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих речовин, за результатами якого були відібрані сполуки з потенційною кіназною активністю. Ними виявились 4-N-арилхіназоліни. Біологічні дослідження проводились за умов «in vitro» в культуральному середовищі гепатоцитів. Було встановлено вплив речовин на активність аланінамінотрансферази та підтверджено активність 4-N-(ціаноарил)хіназолінів як інгібіторів JNK-кіназ.

## TARGETED SYNTHESIS OF A SERIES OF 4-O-ARYL- AND 4-N-ALKYL/ARYLQUINAZOLINES FOR STUDYING THE JNK-KINASE ACTIVITY

I.Yu.Kapustyansky, S.M.Kovalenko, L.V.Yevsieieva, O.V.Zaremba

**Key words:** 4-O-aryl- and 4-N-alkyl(aryl)quinazolines; 4-N-(cyanoaryl)quinazolines; JNK-kinase inhibitors

To study the JNK-kinase activity of quinazoline derivatives a series of 4-O-aryl- and 4-N-alkylquinazolines have been synthesized in standard condition of nucleophilic substitution of 4-chloroquinazolines in the presence of potassium carbonate. 4-Chloroquinazolines have been obtained by the reaction of  $\text{POCl}_3$  with 3H-quinazolin-4-ones using DMFA as a solvent. The abovementioned conditions have not yielded the desired results for the synthesis of 4-N-arylquinazolines, so acetic acid is used for the reaction catalysis. Therefore, 40 compounds of 4-(O)N-(aryl)alkylquinazolines class have been obtained. The structures of the compounds synthesized have been confirmed by NMR  $^1\text{H}$ -spectroscopy data. Characteristic signals of quinazoline protons in the second position are observed in the spectra of the compounds obtained. The signals of other protons are in good correlation with the expected structures. The melting points and purity of the compounds synthesized have been also determined. Using the PASS Professional programme the computer prediction of the biological activity of the compounds synthesized has been conducted; according to its results the compounds with the potential kinase activity have been selected. They are 4-N-arylquinazolines. The biological examination have been conducted under conditions in vitro in the culture medium of hepatocytes. The impact of substances on the activity of alanine aminotransferase has been determined and the activity of 4-N-(cyanoaryl)quinazolines as JNK-kinase inhibitors has been confirmed.

## ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ 4-О-АРИЛ- И 4-N-АЛКИЛ/АРИЛХИНАЗОЛИНОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ JNK-КИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ

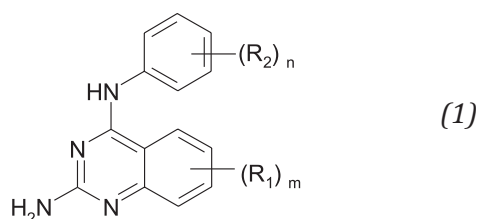
И.Ю.Капустянский, С.М.Коваленко, Л.В.Евсеева, О.В.Заремба

**Ключевые слова:** 4-О-арил- и 4-N-алкил(арил)хиназолины; 4-N-(цианоарил)хиназолины; ингибиторы JNK-киназ

С целью исследования JNK-киназной активности производных хиназолинов был синтезирован ряд 4-О-арил и 4-N-алкилхиназолинов в условиях стандартных методик нуклеофільного замещения 4-хлорохиназолинов в присутствии поташа. 4-хлорохиназолины получали в результате реакции взаимодействия  $\text{POCl}_3$  с 3Н-хиназолин-4-онами; при этом использовали ДМФА в качестве растворителя. Для синтеза 4-N-арилхиназолинов описанные выше условия не дали желаемых результатов, поэтому для катализа реакции была использована уксусная кислота. Таким образом, было получено 40 соединений из класса 4-(О)N-(арил)алкилхиназолинов. Структура синтезированных соединений подтверждена спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ . В спектрах полученных соединений наблюдались характерные для хиназолинов сигналы протонов во втором положении. Сигналы других протонов хорошо соответствуют ожидаемым структурам. Также были определены точки плавления и чистота синтезированных соединений. С использованием программы PASS Professional проведено компьютерное прогнозирование биологической активности синтезированных веществ, по результатам которого были отобраны соединения с потенциальной киназной активностью. Ими оказались 4-N-арилхиназолины. Биологические исследования проводились в условиях «in vitro» в культуральной среде гепатоцитов. Было установлено влияние веществ на активность аланинаминотрансферазы и подтверждена активность 4-N-(цианоарил)хиназолинов как ингибиторов JNK-киназ.

Протеїнкінази є основними учасниками внутрішньоклітинного ланцюга трансдукції поза- та внутрішньоклітинних сигналів. JNK- або с-Jun N-кінцеві кінази – це група серин-треонінових кіназ, які належать до родини MAP-кіназ і залучені до сигнальних механізмів, у тому числі механізму регулювання чутливості клітин до інсуліну. Таким чином, сигнальні кінази, зокрема JNK, є потенційною мішенню, на яку мають бути направлені дослідження з пошуку нових молекул-регуляторів передачі внутрішньоклітинних сигналів, у тому числі для корекції стану інсулінорезистентності.

З наукової літератури [1, 2, 3] відомо, що деякі похідні хіназоліну (4-N-арилхіназоліни) мають здатність інгібувати тирозинкінази (1):



Дослідження 4-N-арилхіназолінів як інгібіторів JNK-кіназ до цього часу не проводились.

Беручи до уваги базову структуру інгібіторів тирозинкіназ (1), у даній роботі ми вирішили зосередити увагу на синтезі та вивченні похідних 4-O- і 4-N-хіназолінів. Модифікація молекул базових структур була проведена введенням у них фрагментів як циклічної, так і розгалуженої структури.

Похідні 4-O-арил- і 4-N-алкілхіназолінів (сполуки 1.01-1.04, 2.01-2.11, табл. 1 і 2) були синтезовані з відповідного 4-хлорохіназоліну в ДМФА

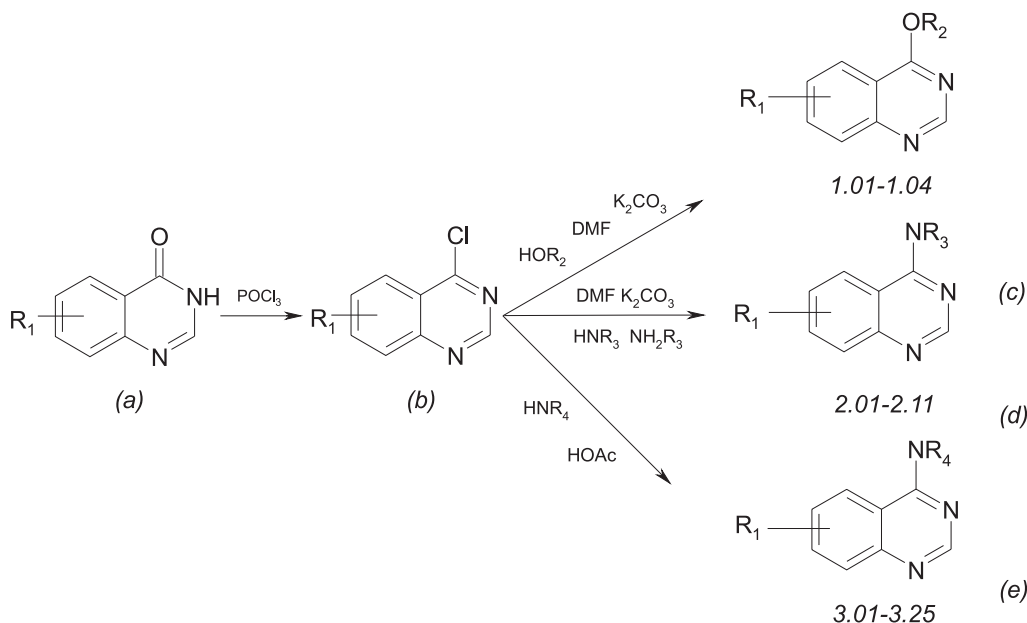
в присутності поташу (схема 1 а, b, c, d) [4, 5, 6, 7, 8]. 4-Хлорохіназоліни одержували за реакцією взаємодії  $\text{POCl}_3$  [9, 10, 11, 12] з 3Н-хіназолін-4-онами [13, 14].

При синтезі 4-N-арильних похідних хіназолінів описані вище умови не дали бажаних результатів, тому для каталізу реакції була використана оцтова кислота (схема 1 с) [15]. Отримані сполуки 3.01-3.25 (табл. 3).

Отже було отримано 40 сполук з класу 4-N(O)-заміщених хіназолінів і досліджено їх фізико-хімічні характеристики.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  зняті на спектрометрі Varian Mercury VX-200 у розчині  $\text{DMSO-d}_6$  із зовнішнім стандартом – тетраметилсиланом при  $303^\circ\text{K}$ . У спектрах отриманих сполук спостерігалися характерні для хіназолінів сигнали протонів у 2 положенні (при 8,71-8,91 м.д. у випадку 4-O-арилхіназолінів, при 8,30-8,65 м.д. для 4-N-алкілхіназолінів та при 8,62-9,20 м.д. для 4-N-арилхіназолінів). Сигнали інших протонів, добре відповідають очікуваним структурам (табл. 1). Точки плавлення визначені на приладі Vuchi B-520. Чистота сполук контролювалася методом ТШХ в системі гексан-ефір (1,5:1) на пластинках Silufol-254 з проявом в УФ-світлі чи парами йоду. Дані спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  і фізико-хімічних досліджень отриманих сполук наведені в табл. 1-3.

Для прогнозування активності синтезованих сполук нами використана програма PASS Professional. За результатами проведеного комп'ютерного прогнозування для синтезованих 4-O-арил-, 4-N-алкіл- і 4-N-арилхіназолінів найбільш ймовірною є протипухлинна активність ( $\text{Pa} > 0,9$ ) і здат-

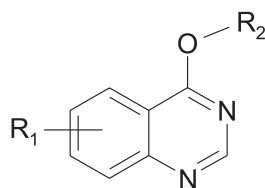


$\text{R}_1 = \text{Cl}, \text{MeO}$ .  $\text{R}_2 = \text{Cl-Ph}, \text{Me-Ph}$ .  $\text{R}_3 = (3,4\text{-di-MeO-Ph})\text{-CH}_2\text{CH}_2, (4\text{-Cl-Ph})\text{-CH}_2\text{CH}_2, \text{F-Bn}, \text{Cl-Bn}, (2,5\text{-di-Me-Ph})\text{піперазин-1-іл}, 4\text{-Су-піперазин-1-іл}, 1,4'\text{-біпіперидин-4'-карбоксамід}$ .  $\text{R}_4 = \text{EtO-CO-Ph}, 4\text{-Br-3-Me-Ph}, \text{Cl-Ph}, \text{CN-Ph}, 3,4\text{-di-MeO-Ph}, 4\text{-Br-2-F-Ph}, \text{CH}_3\text{CO-Ph}, 4\text{-F-3-Me-Ph}, 3,5\text{-di-F-Ph}, \text{Cl-2,5-di-MeO-Ph}$ .

Схема 1. Синтез 4-O-арил- і 4-N-алкіл(арил)хіназолінів.

Таблиця 1

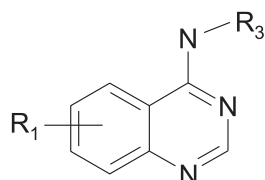
## 4-О-арилхіназоліни



Код	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Брутто-формула	Молекулярна маса	Т. пл., °С	Вихід, %	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, σ, м.д.
1.01	-	4-Cl-Ph	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O	256.69	180	72	7.40 (д 2H, H-Ar'), 7.55 (д 2H, H-Ar'), 7.81-7.90 (м 3H, H-6, 7, 8), 8.50 (д 1H, H-5), 8.75 (с 1H, H-2)
1.02	6-Cl	4-F-Ph	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> ClFN <sub>2</sub> O	274.68	195	70	7.42 (м 4H, H-Ar'), 8.00-8.09 (м 2H, H-7, 8), 8.41 (с 1H, H-5), 8.75 (с 1H, H-2)
1.03	6-Cl	4-Cl-Ph	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	291.14	210	60	7.41 (д 2H, H-Ar'), 7.64 (д 2H, H-Ar'), 8.00-8.09 (м 2H, H-7, 8), 8.42 (с 1H, H-5), 8.71 (с 1H, H-2)
1.04	6-Cl	3-Me-Ph	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	270.72	180	65	2.33 (с 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.41 (д 2H, H-Ar'), 7.73 (д 2H, H-Ar'), 8.00-8.09 (м 2H, H-7, 8), 8.50 (с 1H, H-5), 8.91 (с 1H, H-2)

Таблиця 2

## 4-N-алкілхіназоліни



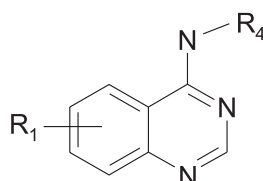
Код	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	Брутто-формула	Молекулярна маса	Т. пл., °С	Вихід, %	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, σ, м.д.
1	2	3	4	5	6	7	8
2.01	6-Cl	2-(3,4-di-MeO-Ph)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	343.82	170	81	2.90 (т 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.70-3.88 (м 8H, 2OCH <sub>3</sub> , NCH <sub>2</sub> ), 6.80-6.95 (м 3H, H-Ar'), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.40-8.58 (м 3H, H-2, 5, NH)
2.02	6-Cl	2-(4-Cl-Ph)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	318.21	210	68	3.00 (т 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.86 (т 2H, NCH <sub>2</sub> ), 7.20-7.32 (м 4H, H-Ar'), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.40-8.59 (м 3H, H-2, 5, NH)
2.03	6-Cl	2-F-Bn	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClFN <sub>3</sub>	287.73	195	79	4.75 (д 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.20-7.32 (м 4H, H-Ar'), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.41-8.53 (м 2H, H-2, 5), 8.75 (т 1H, NH)
2.04	6-Cl	4-Cl-Bn	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	304.18	231	85	4.75 (д 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.20-7.35 (м 4H, H-Ar'), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.42-8.53 (с 2H, H-2, 5), 8.90 (т 1H, NH)
2.05	6-Cl	2-Cl-Bn	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	304.18	121	69	4.69 (д 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.22-7.35 (м 3H, H-Ar'), 7.5 (д 1H, H-Ar'), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.46 (с 1H, H-5), 8.55 (с 1H, H-2), 8.80 (т 1H, NH)
2.06	6,7-di-MeO	2-(3,4-di-MeO-Ph)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	369.42	218	81	2.75 (т 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.65-3.85 м (8H, 2OCH <sub>3</sub> , NCH <sub>2</sub> ), 3.90 с (6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 6.75-6.90 (м 3H, H-Ar'), 7.20 (с 1H, H-8), 7.52 (с 1H, H-5), 7.90 (т 1H, NH), 8.30 (с 1H, H-2)
2.07	6,7-di-MeO	2-(4-Cl-Ph)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	343.82	175	85	2.90 (т 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.60 (т 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.80 с (6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 7.00 (с 1H, H-8), 7.20-7.32 (м 4H, H-Ar'), 7.50 (с 1H, H-5), 7.90 (т 1H, NH), 8.30 (с 1H, H-2)
2.08	-	4-F-Bn	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub>	253.28	196	65	4.75 (д 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.00-8.00 (м 7H, H-Ar, Ar'), 8.25 (д 1H, H-5), 8.50 (с 1H, H-2), 8.86 (т 1H, NH)
2.09	6-Cl	4-(2,5-di-Me-Ph) піперазин-1-іл	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub>	352.87	125	62	2.20 (с 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 3.00-3.08 (м 4H, 2CH <sub>2</sub> ), 3.80-3.88 (м 4H, 2CH <sub>2</sub> ), 6.90-7.30 (м 3H, H-Ar'), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.00 (с 1H, H-5), 8.60 (с 1H, H-2)

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
2.10	6-Cl	4-Су-піперазин-1-іл	$C_{18}H_{23}ClN_4$	330.86	70	79	1.15-1.25 (м 5H, 5CH), 1.50-1.66 (м 5H, 5CH), 2.15-2.25 м (1H, 1CH), 2.60-2.70 (м 4H, 2CH <sub>2</sub> ), 3.60-3.70 (м 4H, 2CH <sub>2</sub> ), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.00 (с 1H, H-5), 8.65 (с 1H, H-2)
2.11	6-Cl	1,4'-біпіперидин-4'-карбоксамід	$C_{19}H_{24}ClN_5O$	373.89	113	70	1.15-1.25 (м 6H, 6CH), 1.80-1.90 (м 4H, 4CH), 2.20-2.30 (м 4H, 4CH), 3.50-3.60 (м 2H, 2CH), 3.90-3.98 (м 2H, 2CH), 7.00 (с 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.80-7.90 (м 2H, H-7, 8), 8.00 (с 1H, H-5), 8.50 (с 1H, H-2)

Таблиця 3

## 4-N-арилхіназоліни



Код	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	Брутто-формула	Молекулярна маса	Т. пл., °С	Вихід, %	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, σ, м.д.
1	2	3	4	5	6	7	8
3.01	-	4-EtO-CO-Ph	$C_{17}H_{15}N_3O_2$	293.33	210	76	1.20 (т 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.20 (кв 2H, OCH <sub>2</sub> ), 7.00-8.00 м (7H, H-Ar, Ar'), 8.90-9.00 (м 2H, H-2, 5), 11.50 (с 1H, NH)
3.02	-	4-Br-3-Me-Ph	$C_{15}H_{12}BrN_3$	314.19	197	83	2.30 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.50-8.20 (м 6H, H-Ar, Ar'), 8.90-9.00 (м 2H, H-2, 5), 11.65 (с 1H, NH)
3.03	-	4-Cl-Ph	$C_{14}H_{10}ClN_3$	255.71	182	82	7.50 (д 2H, H-Ar'), 7.75-8.20 (м 5H, H-Ar, Ar'), 8.80-8.90 (м 2H, H-2, 5), 11.75 (с 1H, NH)
3.04	-	4-CN-Ph	$C_{15}H_{10}N_4$	246.27	234	74	7.90-8.20 (м 7H, H-Ar, Ar'), 8.80-8.90 (м 2H, H-2, 5), 11.75 (с 1H, NH)
3.05	-	3,4-di-MeO-Ph	$C_{16}H_{15}N_3O_2$	281.32	225	73	3.75 (с 6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 7.02 (д 1H, H-5'), 7.25 (д 1H, H-6'), 7.35 (с 1H, H-2'), 7.75 (т 1H, H-6), 7.90 (д 1H, H-8), 8.05 (т 1H, H-7), 8.80-8.90 (м 2H, H-2, 5), 11.50 (с 1H, NH)
3.06	-	3-CN-Ph	$C_{15}H_{10}N_4$	246.27	251	74	7.60-8.30 м (7H, H-Ar, Ar'), 8.80-8.90 (м 2H, H-2, 5), 11.75 (с 1H, NH)
3.07	6,7-di-MeO	4-Br-2-F-Ph	$C_{16}H_{13}BrFN_3O_2$	378.20	235	70	3.90 (с 6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 7.25 (с 1H, H-8), 7.50 (м 2H, H-Ar'), 7.75 (д 1H, H-Ar'), 8.25 (с 1H, H-5), 8.75 (с 1H, H-2), 11.50 (с 1H, NH)
3.08	6,7-di-MeO	4-EtO-CO-Ph	$C_{19}H_{19}N_3O_4$	353.38	236	71	1.20 (т 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.00 (с 6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 4.20 (кв 2H, OCH <sub>2</sub> ), 7.25 (с 1H, H-8), 7.90-8.00 (м 4H, H-Ar'), 8.25 (с 1H, H-5), 8.80 (с 1H, H-2), 11.25 (с 1H, NH)
3.09	6,7-di-MeO	3-CH <sub>3</sub> CO-Ph	$C_{18}H_{17}N_3O_3$	323.35	124	80	2.60 с (3H, COCH <sub>3</sub> ), 4.00 (с 6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 7.30 (с 1H, H-8), 7.65 (т 1H, H-5'), 7.80 (д 1H, H-6'), 8.06 (д 1H, H-4'), 8.22 (с 1H, H-2'), 8.28 (с 1H, H-5), 8.80 (с 1H, H-2), 11.30 (с 1H, NH)
3.10	6,7-di-MeO	3,4-di-MeO-Ph	$C_{18}H_{19}N_3O_4$	341.37	250	86	3.80 (с 6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 4.05 (с 6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 7.05-7.20 (м 4H, H-8, Ar'), 8.20 (с 1H, CH-5), 8.75 (с 1H, H-2), 11.94 (с 1H, NH)
3.11	6,7-di-MeO	4-Cl-Ph	$C_{16}H_{14}ClN_3O_2$	315.76	252	80	4.00 (с 6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 7.26 (с 1H, H-8), 7.55 (д 2H, H-Ar'), 7.75 (д 2H, H-Ar'), 8.25 (с 1H, H-5), 8.80 (с 1H, H-2), 11.25 (с 1H, NH)
3.12	6,7-di-MeO	4-Br-3-Me-Ph	$C_{17}H_{16}BrN_3O_2$	374.24	230	73	2.25 (с 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.00 (с 6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 7.20 (с 1H, H-8), 7.50 (с 1H, H-2'), 7.70 (д 2H, H-5', 6'), 8.25 (с 1H, H-5), 8.80 (с 1H, H-2), 11.20 (с 1H, NH)
3.13	6,7-di-MeO	3-CN-Ph	$C_{17}H_{14}N_4O_2$	306.33	264	74	4.00 (с 6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 7.20 (с 1H, H-8), 7.65-7.75 (м 2H, H-Ar'), 8.15 (с 1H, H-2'), 8.25-8.35 (м 2H, H-5, Ar'), 8.95 (с 1H, H-2), 11.45 (с 1H, NH)
3.14	6,7-di-MeO	4-CN-Ph	$C_{17}H_{14}N_4O_2$	306.33	280	79	4.00 (с 6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 7.25 (с 1H, H-8), 7.90-8.10 (м 4H, H-Ar'), 8.40 (с 1H, H-5), 8.90 (с 1H, H-2), 11.50 (с 1H, NH)

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8
3.15	6-Cl	4-Br-3-Me-Ph	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrClN <sub>3</sub>	348.63	190	71	2.25 (с 3H, ,CH <sub>3</sub> ), 7.50-8.15 (м 5H, H-7, 8, Ar'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.10 (с 1H, H-2), 11.50 (с 1H, NH)
3.16	6-Cl	4-F-3-Me-Ph	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClFN <sub>3</sub>	287.73	220	73	2.25 (с 3H, ,CH <sub>3</sub> ), 7.20 (т 1H, H-5'), 7.50-8.15 (м 4H, H-7, 8, Ar'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.10 (с 1H, H-2), 11.50 (с 1H, NH)
3.17	6-Cl	4-Br-2-F-Ph	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> BrClFN <sub>3</sub>	352.60	222	68	7.50 (м 2H, H-Ar'), 7.75 (д 1H, H-Ar'), 7.98 (д 1H, H-Ar'), 8.15 (д 1H, H-Ar'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.20 (с 1H, H-2), 11.80 (с 1H, NH)
3.18	6-Cl	3,4-di-MeO-Ph	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	315.76	225	68	3.80 (с 6H, 2OCH <sub>3</sub> ), 7.05 (с 1H, H-2'), 7.20-7.28 (м 2H, H-Ar'), 7.98 (д 1H, H-Ar'), 8.15 (д 1H, H-Ar'), 8.87 (с 1H, H-5), 9.14 (с 1H, H-2), 11.25 (с 1H, NH)
3.19	6-Cl	3,5-di-F-Ph	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	291.69	217	70	7.20 (т 1H, H-4'), 7.75 (д 2H, H-2', 6'), 7.98 (д 1H, H-Ar'), 8.15 (д 1H, H-Ar'), 8.88-9.04 (м 2H, H-2, 5), 11.06 (с 1H, NH)
3.20	6-Cl	4-EtO-CO-Ph	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	327.77	235	74	1.28 (т 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.20 (кв 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.90-8.10 (м 6H, H-7, 8, Ar'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.20 (с 1H, H-2), 11.25 (с 1H, NH)
3.21	6-Cl	4-Cl-Ph	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	290.15	245	75	7.50 (д 2H, H-Ar'), 7.75 (д 2H, H-Ar'), 7.98 (д 1H, H-Ar'), 8.15 (д 1H, H-Ar'), 8.95 (с 1H, H-5), 9.25 (с 1H, H-2), 11.50 (с 1H, NH)
3.22	6-Cl	3-CH <sub>3</sub> CO-Ph	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O	297.75	231	80	2.60 (с 3H, COCH <sub>3</sub> ), 7.60 (т 1H, H-5'), 7.90-8.20 (м 4H, H-7, 8, 4', 6"), 8.30 (с 1H, H-2'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.20 (с 1H, H-2), 11.40 (с 1H, NH)
3.23	6-Cl	4-Cl-2,5-di-MeO-Ph	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	350.21	196	80	3.70 (с 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.75 (с 3H, OCH <sub>3</sub> ), 7.24 (с 1H, H-Ar'), 7.42 (с 1H, H-Ar'), 7.70-7.82 (м 2H, H-7, 8), 8.46 (с 1H, H-5), 8.62 (с 1H, H-2), 9.60 (с 1H, NH)
3.24	6-Cl	3-CN-Ph	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub>	280.72	256	76	7.75 (м 2H, H-Ar'), 7.90-8.10 (м 3H, H-7, 8, Ar'), 8.25 (с 1H, H-2'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.20 (с 1H, H-2), 11.65 (с 1H, NH)
3.25	6-Cl	4-CN-Ph	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub>	280.72	210	68	7.90-8.10 (м 6H, H-7, 8, Ar'), 8.90 (с 1H, H-5), 9.20 (с 1H, H-2), 11.50 (с 1H, NH)

ність інгібувати шляхи передачі сигналу ( $P_a > 0,92$ ), причому найбільшу ймовірну активність серед синтезованих сполук виявили 4-*N*-арилхіназоліни. Сполуки (сполуки 3.01-3.25 табл. 3), що мали найбільші коефіцієнти подібності, були направлені для подальших фармакологічних досліджень.

Біологічні дослідження відібраних речовин проводили за умов «in vitro» в культуральному середовищі гепатоцитів. Було встановлено вплив речовин на активність аланінамінотрансферази (АЛТ). Дослідження показали, що 4-*N*-(ціаноарил)хіназоліни є найбільш перспективними сполуками, що здатні суттєво впливати на активність JNK-кіназ.

#### Експериментальна частина

**Загальна методика отримання 4-*O*-арилхіназолінів (сполуки 1.01-1.04).** Суміш відповідного 4-хлорохіназоліну (5 ммоль) і відповідного фенолу (6 ммоль) розчиняють у мінімальній кількості ДМФА, додають K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,38 г, 10 ммоль) і нагрівають при 75°C протягом трьох годин. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою. Осаджений продукт відфільтровують, промивають водою, кристалізують із суміші ДМФА та ізопропанолу (1:4) і сушать.

**Загальна методика отримання 4-*N*-алкілхіназолінів (сполуки 2.01-2.11).** Суміш відповідного 4-хлорохіназоліну (5 ммоль) і відповідного аміну (6 ммоль) розчиняють у мінімальній кількості ДМФА, додають K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,38 г, 10 ммоль) і нагрівають при 75°C протягом трьох годин. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою. Осаджений продукт відфільтровують, промивають водою, кристалізують із суміші ДМФА та ізопропанолу (1:4) і сушать.

**Загальна методика отримання 4-*N*-арилхіназолінів (сполуки 3.01-3.25).** Суміш відповідного 4-хлорохіназоліну (5 ммоль) і відповідного аніліну (6 ммоль) розчиняють у мінімальній кількості оцтової кислоти та нагрівають при 100°C протягом трьох-чотирьох годин. Закінчення реакції контролюють методом ТШХ. Після охолодження реакційну суміш розбавляють водою. Осаджений продукт фільтрують, промивають водою, кристалізують із суміші ДМФА та ізопропанолу (1:4) і сушать. Вихід становить 60-85%.

#### Висновки

Опрацьовані методи синтезу та одержано ряд 4-*O*-арил- і 4-*N*-алкіл/арилхіназолінів за ме-

тодиками нуклеофільного заміщення 4-хлорохіназолінів. Для синтезу 4-О-арильних і 4-N-алкільних похідних хіназолінів був використаний поташ, а для синтезу 4-N-арильних сполук як каталізатор реакції – оцтова кислота. Будова отриманих сполук підтверджена методом ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії, властивості охарактеризовані фізико-хімічними показниками. Проведено комп'ютерний прогноз потенційної біологічної активності синтезованих сполук, за результатами яко-

го виявлено, що найбільшу ймовірну кіназну активність серед синтезованих сполук виявляють 4-N-арилхіназоліни.

Подальші фармакологічні дослідження показали активність ряду сполук по відношенню до JNK-кіназ. Спираючись на результати біологічних досліджень «in vitro» встановлено найбільш перспективні біологічно активні сполуки, здатні суттєво впливати на активність JNK-кіназ. Ними виявились 4-N-(ціаноарил)хіназоліни.

### Література

1. Barker A.J. *Quinazoline derivatives*. EP 0566226 A1, 20.10.1993.
2. Barker A.J., Brown D.S. *Quinazoline derivatives*. EP 0602851 A1, 22.06.1994.
3. Barker A.J., Davies D.H. *Therapeutic Preparations Containing Quinazoline Derivatives*. EP 0520722 A1, 30.12.1992.
4. Scheiner P., Frank L., Giusti I., Arwin S., Pearson S.A. *J. Heterocycl. Chem.*, 1984, Vol. 21, pp.1817-1824.
5. Tobe M., Isobe Y., Tomizawa H., Nagasaki T., Takahashi H., Hayashi H. *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, Vol. 11, No.3, pp.383-392.
6. Tobe M., Isobe Y., Tomizawa H., Matsumoto M., Obara F., Nagasaki T., Hayashi H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, Vol. 11, No.4, pp.545-548.
7. Tobe M., Isobe Y., Tomizawa H., Nagasaki T., Takahashi H., Hayashi H. *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, Vol. 11, No.18, pp. 3869-3878.
8. Tobe M., Isobe Y., Tomizawa H., Nagasaki T., Obara F., Hayashi H. *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, Vol. 11, No.4, pp.609-616.
9. Holladay M.W., Campbell B.T., Rowbottom M.W., Chao Q., Sprankle K.G., Lai A.G., Abraham S., Faraoni R., Tran L., Armstrong R.C., Gunawardane R.N., Gardner M.F., Cramer M.D., Gitnick D., Bhagwat S.S., James J., Setti E., Ator M.A., Dorsey B.D., Ruggeri B.R., Williams M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, Vol. 21, No.18, pp.5342-5346.
10. Rowbottom M.W., Faraoni R., Chao Q., Campbell B.T., Lai A.G., Setti E., Ezawa M., Sprankle K.G., Abraham S., Tran L., Struss B., Gibney M., Armstrong R.C., Gunawardane R.N., Nepomuceno R.R., Valenta I., Hua H., Gardner M.F., Cramer M.D., Gitnick D., Insko D.E., Apuy J.L., Bhagwat S., James J., Holladay M.W., Jones-Bolin S., Ghose A.K., Herbertz T., Ator M.A., Dorsey B.D., Ruggeri B., Williams M. *J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 55, No.3, pp.1082-1105.
11. Potashman M.H., Bready J., Coxon A., DeMelfi T.M., DiPietro L., Doerr N., Elbaum D., Estrada J., Gallant P., Germain J., Gu Y. *J. Med. Chem.*, 2007, Vol. 50, No.18, pp.4351-4373.
12. Ple P.A., Jung F., Hennequin L., Morgentin R., Pasquet G., Ashton S., Laine R., Taylor S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, Vol. 22, No.1, pp.262-266.
13. Shallal H.M., Russu W.A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, Vol. 46, No.6, pp.2043-2057.
14. Saari R., Toermae J.-C., Nevalainen T. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, Vol. 19, No.2, pp.939-950.
15. Shen Z.-L., He X.-F., Hong Y.-M., Hu X.-Q., Mo W.-M., Hu B.-X., Sun N. *Synthetic Communications*, 2011, Vol. 41, No.24, pp.3644-3653.

Надійшла до редакції 14.04.2014 р.