

ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ 3-ФЕНИЛ-1,2,4-БЕНЗОТРИАЗИНЫ: СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

*Г. А. Жумабаева,¹ С. К. Котовская,¹ Н. М. Перова,¹, З. М. Баскакова,¹
В. Н. Чарушин,² О. Н. Чупахин,² Е. Ф. Беланов,³ Н. И. Бормотов,³
С. М. Балахнин³ О. А. Серова³*

¹ Уральский государственный технический университет,
620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19, E-mail: charushin@htf.ustu.ru

² Институт органического синтеза УрО РАН, 620219, Россия, Екатеринбург,
ул. Софьи Ковалевской, 22, E-mail: charushin@ios.uran.ru

³ Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии “Вектор”,
633159, Россия, Новосибирская обл., Кольцово, E-mail: belanov@vector.nsc.ru

1,2,4-Триазины, в том числе бензо- и пиридоаннелированные производные, принадлежат к одному из важнейших классов биологически активных соединений и агрохимикатов [1-5]. Так, 3-амино-1,2,4-бензотриазин 1,4-диоксид (Tirazole®, tirazamine) известен как эффективный противоопухолевый препарат [3], 3-амино-7-хлор-1,2,4-бензотриазин 1-оксид обладает антималярийной активностью [4], а пиридо[3,4-*e*]-1,2,4-триазины проявляют высокую антибактериальную активность [5].

В последние годы возрос интерес к фторсодержащим аренам и гетеросистемам на их основе в связи с выявлением близких аналогий в электронных характеристиках молекул фтораренов и гидроксипиримидинов (например, 2,4-дифтортолуола и тимина), а также способностью этих веществ к координации с гетероциклическими основаниями нуклеиновых кислот [6]. В развитие исследований по синтезу фторсодержащих азагетероциклов [7, 8] в настоящем сообщении приведены методы получения фторсодержащих 3-фенил-1,2,4-бензотриазинов (схема 1) и результаты исследований противовирусной активности соединений этого ряда.

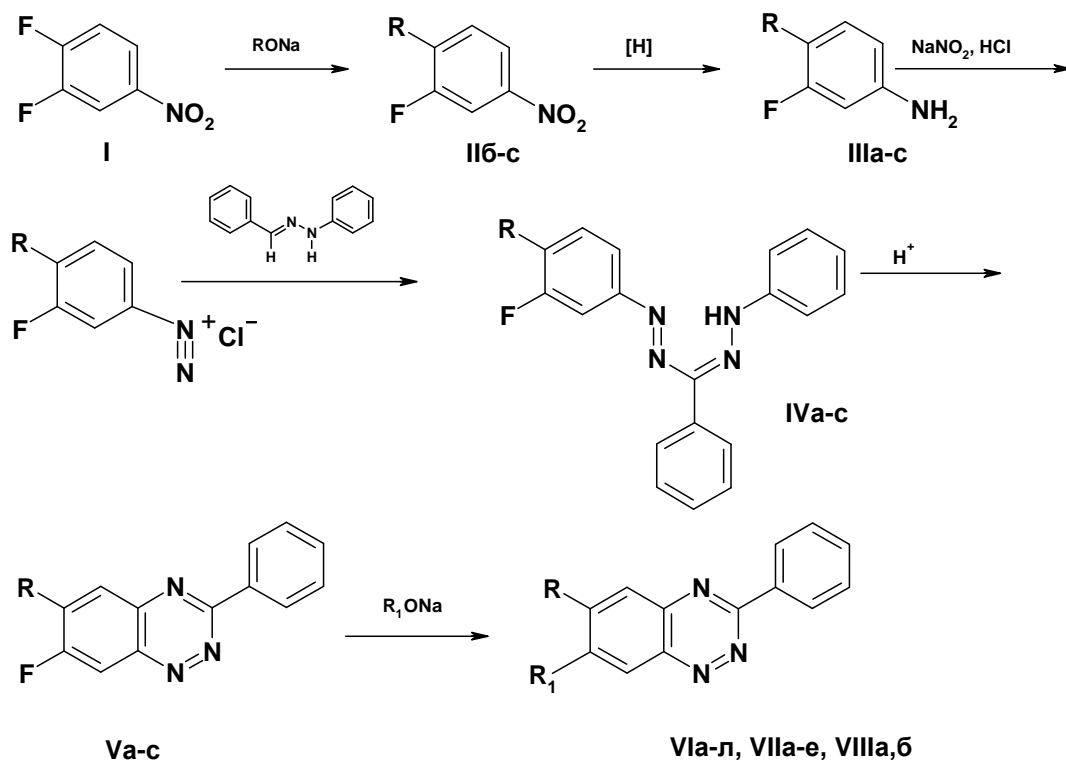
Известно, что 1,2,4-бензотриазины, не содержащие заместителей в триазинном кольце, а также 3-алкил или 3-арилпроизводные, могут быть получены циклизацией соответствующих 1,5-дифенил, 3-алкил-1,5-дифенил- или 1,3,5-трифенилформазанов в серной кислоте по методу Бамбергера [9, 10] или в BF_3/AcOH [11]. Известны также методы получения бензотриазинов из 2-аминофенилгидразинов [12-14] или бензофуроксанов, которые вводят в реакции с арилнитрилоксидами [15, 16].

С целью получения фторсодержащих 3-фенил-1,2,4-бензотриазинов (Va-c) в работе использовали модифицированную методику Бамбергера (см. экс. часть). Для повышения липофильности молекул и облегчения их транспорта к биомембранам в бензотриазины были введены фрагменты различных спиртов $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ линейного и разветвленного строения, а также циклических спиртов и биогенных циклоалкилиминов.

6,7-Дифтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазин (Va) получали из 3,4-дифторанилина (Ша): диазотированием и азосочетанием полученной соли диазония с фенилгидразоном бензальдегида выделяли 1-(3,4-дифторфенил)-3,5-дифенилформазан (IVa), в результате внутримолекулярной циклизации которого в присутствии BF_3/AcOH комплекса образуется триазин Va. При исследовании нуклеофильного замещения атомов фтора в триазине Va установлено, что в реакциях с алкоголями линейных спиртов образуются смеси продуктов монозамещения 6-F и 7-F атомов и дизамещения атомов фтора в различных соотношениях. Для получения монофторзамещенных 6-R-7-фтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазинов (Vб-с) замещение атома фтора алкоголями спиртов проводилось на более ранней стадии, а именно в 3,4-дифторнитробензоле (I). Алкокси-дефторирование проводили в ДМСО в присутствии NaOH при комнатной температуре. 4-Алкокси-3-фторнитробензолы (Пб-с) восстанавливали гидразин гидратом в присутствии никеля

Реня, а полученные анилины (IIIб-с) без дополнительной очистки использовали для получения соответствующих формазанов IVб-с и триазинов Vб-с. Образование анилинов и формазанов контролировали тонкослойной хроматографией.

Схема 1



№/№	R	№/№	R	R ₁
IIIa-Va	F	VIa	OCH ₃	OCH ₃
IIб-Vб	OCH ₃	VIб	OCH ₃	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇
IIв-Vв	OC ₂ H ₅	VIв	OC ₂ H ₅	OCH ₃
IIг-Vг	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	VIг	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
IIд-Vд	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	VIд	O- <i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃
IIе-Vе	O- <i>n</i> -C ₄ H ₉	VIе	O- <i>n</i> -C ₄ H ₉	OC ₂ H ₅
IIж-Vж	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	VIж	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃
IIз-Vз	O- <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	VIз	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	OC ₂ H ₅
IIи-Vи	O- <i>i</i> -C ₅ H ₁₁	VIи	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇
IIк-Vк	OC ₁₀ H ₂₁	VIк	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉
IIл-Vл	OC ₁₅ H ₃₁	VIл	O- <i>i</i> -C ₅ H ₁₁	OC ₂ H ₅
IIм-Vм	OC ₁₆ H ₃₃	VIIa	OCH ₃	-N-(CH ₂) ₂ -O(CH ₂) ₂ -
IIн-Vн	OC ₂₀ H ₄₁	VIIб	OCH ₃	-N-(CH ₂) ₄ -
IIо-Vо	OCH-(CH ₂) ₃ CH ₂ -	VIIв	OCH ₃	-N-(CH ₂) ₅ -
IIп-Vп	OCH-(CH ₂) ₄ CH ₂ -	VIIг	OC ₂ H ₅	-N-(CH ₂) ₄ -
IIр-Vр	OCH ₂ -CH(CH ₂) ₃ O-	VIIд	OC ₂ H ₅	NH-CH(CH ₂) ₅ -
IIс-Vс	OCH ₂ CF ₃	VIIе	OC ₂ H ₅	NH(CH ₂) ₂ OH
		VIIIa	OCH ₂ -CH(CH ₂) ₃ O-	OCH ₂ -CH(CH ₂) ₃ O-
		VIIIб	OCH ₂ -CHCH ₂ CH ₂ -	OCH ₂ -CHCH ₂ CH ₂ -

Найдены условия, позволяющие проводить замещение второго атома фтора в молекуле 6-*R*-7-фтор-бензотриазинов на нуклеофилы, что значительно расширило возможности функционализации. Реакцией фторированных триазинов Va, б, д, е, ж, и с алкоголями натрия в среде соответствующего спирта получены триазины VIa-л, содержащие C₁-C₄-алкоксигруппы в положении 7. Для замещения 7-фтора на циклоалкилимины (морфолин, пирролидин, пиперидин, циклогексиламин) и моноэтаноламин, с образованием триазинов VIIa-е необходимы более жесткие условия, например, нагревание в среде ДМФА. В реакции 6-фтор-7-этокси-3-фенил-1,2,4-бензотриазина (Vb) с тетрагидрофуруриловым спиртом и циклопропанметанолом происходило переалкоксилирование, в результате которого были выделены 6,7-дизамещенные триазины (VIIIa, б).

Фторсодержащие 3-фенил-1,2,4-бензотриазины (Va-с) и их не содержащие фтора производные (VIa-л, VIIa-е, VIIIa, б) исследовали на противовирусную и цитотоксическую активность в отношении ортопоксвирусов, патогенных для человека и животных, а также поствакцинальных осложнений. Испытания проводились на культуре клеток *Vero* на вирусах натуральной оспы (штамм *variola major*, происхождения India 3a), оспы коров (штамм Гришак), оспы обезьян (штамм Zair 599), а также осповакцины (штамм ЛИВП, используемый для вакцинации населения). Индекс эффективности (IS) рассчитывали как отношение цитотоксической активности (TC₅₀ µg/ml) к противовирусной активности (IC₅₀ µg/ml) [17, 18].

Высокую противовирусную активность в отношении ортопоксвирусов проявил триазин Vb: IS: > 91 (натуральная оспа), > 134 (оспа коров), > 92 (оспа обезьян), > 600 (осповакцина). Выраженное противовирусное действие проявили также триазины Vб, г, р, с и VIa (IS 10 ÷ 200) (оспа обезьян) и триазины Vб, г, р, с и VIa, г (IS 10 ÷ 250) (осповакцина).

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H сняты в ДМСО- d_6 на спектрометре Bruker-250 с рабочей частотой 250,135 МГц, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР ^1H фторсодержащих нитробензолов Па-с представлены в табл. 1, 1,2,4-бензотриазинов Va-с, VIa-л, VIIa-е, VIIIa,б – в табл. 2. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

4-Этокси-3-фторнитробензол (IIв). 3,4-Дифторнитробензол (I) (16 г, 0.10 моль) растворяли в 46 мл абсолютного этанола, прикапывали при 0-5 °С к суспензии NaOH (20.0 г) в 50 мл ДМСО и реакционную массу перемешивали 1 ч при 20-25 °С, затем выливали в ледяную воду (200 мл). Раствор подкисляли HCl (10 %), выпавший осадок желтого цвета отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из водного этанола.

4-R-3-фторнитробензолы (IIб, г - с) получены аналогично.

4-Этокси-3-фторанилин (IIIв). 4-Этокси-3-фторнитробензол (IIв) (10 г) растворяли в 300 мл этанола абс., добавляли 20 мл гидразин гидрата (98 %), катализатор Ni-Ra (1-2 г) и кипятили 3-4 ч. Отфильтровывали от катализатора, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Остаток выливали в ледяную воду (100-150 мл) и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили над Na_2SO_4 . Выход 81 %. Т.пл. 125-126 °С.

4-R-3-фторанилины (IIIб, г - с) получены аналогично.

1-(4-Этокси-3-фторфенил)-3,5-дифенилформазан (IVв). 4-Этокси-3-фторанилин (IIIв) (2.9 г, 0.02 моль) растворяли в соляной кислоте (18 %) (10 мл) и прикапывали раствор нитрита натрия (1.4 г, 0.02 моль) в 5 мл воды при 0-5 °С. Диазораствор перемешивали при 0-5 °С 1 ч. Фенилгидразон бензальдегида (3.2 г, 0.016 моль) растворяли в 48 мл пиридина и при перемешивании прикапывали диазораствор при 0 °С. Реакционную массу перемешивали при 0-10 °С 3 ч, отфильт-

ровывали осадок вишневого цвета, который промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 62 %. Т.пл. 119-120 °С.

1-(4-R-3-фторфенил)-3,5-дифенилформазаны (IVб, г - с) получены аналогично.

6,7-Дифтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазин (Va). К 1-(3,4-дифторфенил)-3,5-дифенилформазану (IVa) (10 ммоль) добавляли 7 - 10 мл комплекса BF_3/AcOH и реакционную массу нагревали 10 мин на кипящей водяной бане, наблюдали изменение окраски от фиолетовой до темно-коричневой. Реакционную массу охлаждали до 0 °С и выливали в ледяную воду (50 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола или смеси этанол: хлороформ (2:1).

6-R-7-Фтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазины (Vб - с) получены аналогично.

6,7-Диметокси-3-фенил-1,2,4-бензотриазин (VIa). Растворяли 0.24 г (10 ммоль) натрия металлического в 70-80 мл абсолютного метилового спирта, к полученному раствору добавляли 6-метокси-7-фтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазин (Vб) (10 ммоль), реакционную массу нагревали на водяной бане до полного растворения осадка (15-20 мин), затем перемешивали 10-12 ч при 20-25 °С, осадок NaF отфильтровывали. Растворитель отгоняли на ротационном испарителе, осадок отфильтровывали, промывали на фильтре ледяной водой, высушивали и перекристаллизовывали из этанола.

6-R-7-R₁-3-фенил-1,2,4-бензотриазины (VIб - л) получены аналогично.

6-Метокси-7-морфолино-3-фенил-1,2,4-бензотриазин (VIIa). 6-Метокси-7-фтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазин (Vб) (1 ммоль) растворяли в 5 мл ДМФА, добавляли морфолин (1.2 ммоль) и реакционную массу нагревали 30 мин при 120°С, 10 ч перемешивали при 20-25 °С. Затем реакционный раствор выливали в ледя-

ную воду (50 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

6-R-7-R₁-3-фенил-1,2,4-бензотриазины (VIIIб - е) получены аналогично.

6,7-Ди-[2-(тетрагидрофуран)метокси]-3-фенил-1,2,4-бензотриазин

(VIIIа). Растворяли 0.05 г (2 ммоль) натрия металлического в 2 мл тетрагидрофурурилового спирта, к полученному раствору добавляли 6-метокси-7-фтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазин (Vб) (10 ммоль), реакционную массу нагревали на водяной бане до полного растворения осадка (15-20 мин), затем перемешивали 7 ч при 20-25 °С. Осадок желтого цвета отфильтровывали, промывали на фильтре ледяной водой, высушивали и перекристаллизовывали из этанола.

6,7-Ди-(циклопропилметокси)-3-фенил-1,2,4-бензотриазин (VIIIб) получен аналогично.

Экспериментальная биологическая часть

Для оценки противовирусной активности заявляемых соединений использовали следующую методику. Культуру клеток *Vero* или LLC МК-2 выращивали в лунках плоскодонных 96-луночных планшетов. В культуральную среду добавляли исследуемые соединения (серийные разведения) и соответствующий вирус. После инкубации в течение 3-5 суток монослой клеток прокрашивали витальным красителем нейтральным красным, после удаления и отмывки избытка красителя вносили лизирующий раствор и количество красителя, включенного в монослой клеток, учитывали на спектрофотометре при длине волны 490 нм. Контролем служили лунки планшета: если вирус не вносили - контроль токсичности соединений, вносили вирус без соединений - контроль вируса, не вносили ни вирус, ни соединения - контроль культуры клеток. Данная методика позволяет оценить способность тестируемых соединений предотвращать репродукцию вируса и его рас-

пространение от клетки к клетке, при этом клетки не погибают и сохраняют способность фагоцитировать нейтральный красный.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 05-03-08077офи-а и 05-03-32792а)

ЛИТЕРАТУРА

1. A. R. Katritzky and C. W. Rees (ed.), *Comprehensive Heterocyclic chemistry I*, vols. 3 and 5, Pergamon Press, New York (1984). A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. Scriven (ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vols. 6 and 7, , Pergamon Press, New York (1996).
2. D. I. Edwards, J. H. Tocher, L. D. Dale and et al, *Selective Activation Drugs by Redox Process*, G. E. Adams (eds.), Plenum, New York (1990), p. 275.
3. J. K. Horner and D. W. Henry, *J. Med. Chem.*, No 11, 946 (1968).
4. M. F. Reich, P. F. Fabio, V. J. Lee and et al, *J. Med. Chem.*, No 11, 2474 (1989).
5. T. A. Evans, K. R. Seddon, *Chem. Commun.*, **21**, 2023, (1997).
6. С. К. Котовская, З. М. Баскакова, В. Н. Чарушин и др., *Хим.-фарм. журн.*, 39(11), 12 (2005).
7. Патент РФ 2252218 (2004); *Chem. Abstr.*, **142**, 482073 (2005).
8. E. Bamberger and E. Wheelwright, *Chem. Ber.*, **25**, 3201 (1892).
9. R. A. Abramovitch and K. Schofield, *J. Chem. Soc. B*, 2326 (1955).
10. R. H. Atallah and M. Z. Nazer, *Tetrahedron*, 38(12), 1793 (1982).
11. M. Falsig , P. E. Iversen, *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **31**, 15 (1977).
12. S. Sunder and N. P. Peet, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 33 (1979).
13. R. Cerri, A. Boido, and F. Sparatore, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 1005 (1979).
14. N. G. Argyropoulos, J. K. Gallos, Ze. Y. Zhang and et al, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **15**, 986 (1989).
15. N. G. Argyropoulos and J. K. Gallos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 3277 (1990).
16. R. O. Baker, M. Bray, and J. W. Huggins, *Antiviral Res.*, **57**, 13 (2003).
17. J. Paragas, C. A. Whitehouse, T. P. Endy and et al, *Antiviral Res.*, **62**, 21 (2004).

Авторы

С.К. Котовская
 Н.М. Перова
 В.Н. Чарушин
 Е.Ф. Беланов
 С.М. Балахнин

Г.А. Жумабаева
 З.М. Баскакова
 О.Н. Чупахин
 Н.И. Бормотов
 О.А. Серова

Таблица 1

Выходы, температуры плавления, данные 1Н ЯМР спектров фторсодержащих нитробензолов Пб-с

Соединение	R	Т. пл., °С	Выход, %	Брутто-формула	ЯМР ¹ Н (ДМСО-d ₆), δ, м.д.
1	2	4	5	6	7
Пб	OCH ₃	111-112	54	C ₇ H ₆ FNO ₃	4,00 с (3H, CH ₃ O), 7,38 д (1H, 2-H), 7,97-8,11 м (2H, 5-H, 6-H)
Пв	OC ₂ H ₅	92-93	69	C ₈ H ₈ FNO ₃	[1,45 т (3H), 4,26 кв (2H), CH ₃ CH ₂ O], 7,33 д (1H, 2-H), 7,98-8,09 м (2H, 5-H, 6-H)
Пг	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	39-40	80	C ₉ H ₁₀ FNO ₃	[1,05 т (3H), 1,85 м (2H), 4,15 т (2H), CH ₃ CH ₂ CH ₂ O], 7,36 д (1H, 2-H), 7,96-8,08 м (2H, 5-H, 6-H)
Пд	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	32-33	70	C ₉ H ₁₀ FNO ₃	[1,38 с (3H), 1,42 с (3H), 4,85 м (1H), (CH ₃) ₂ CHO], 7,34 д (1H, 2-H), 7,98 - 8,02 м (2H, 5-H, 6-H)
Пе	O- <i>n</i> -C ₄ H ₉	-	74	C ₁₀ H ₁₂ FNO ₃	...
Пж	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	-	65	C ₁₀ H ₁₂ FNO ₃	...
Пз	O- <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	-	35	C ₁₁ H ₁₄ FNO ₃	...
Пи	O- <i>i</i> -C ₅ H ₁₁	-	35	C ₁₁ H ₁₄ FNO ₃	...
Пк	OC ₁₀ H ₂₁	-	30	C ₁₆ H ₂₄ FNO ₃	...
Пл	OC ₁₅ H ₃₁	51-52	70	C ₂₁ H ₃₄ FNO ₃	[0,87 т (3H), 1,24 м (24H), 1,78 м (2H), 4,17 т (2H), CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CH ₂ O], 7,31 д (1H, 2-H), 8,00-8,06 м (2H, 5-H, 6-H)
Пм	OC ₁₆ H ₃₃	57-58	65	C ₂₂ H ₃₆ FNO ₃	[0,87 т (3H), 1,37 м (26H), 1,81 м (2H), 4,17 м (2H), CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CH ₂ O], 7,22 д (1H, 2-H), 7,97-8,12 м (2H, 5-H, 6-H)
Пн	OC ₂₀ H ₄₁	62-63	60	C ₂₆ H ₄₄ FNO ₃	[0,88 т (3H), 1,24 м (34H), 1,66 м (2H), 3,82 т (2H), CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CH ₂ O], 7,31 д (1H, 2-H), 7,23-7,72 м (2H, 5-H, 6-H)
По	OCH-(CH ₂) ₃ CH ₂ -	-	50	C ₁₁ H ₁₂ FNO ₃	...
Пп	OCH-(CH ₂) ₄ CH ₂ -	-	40	C ₁₂ H ₁₄ FNO ₃	...
Пр	OCH ₂ -CH(CH ₂) ₃ O-	55-56	55	C ₁₁ H ₁₂ FNO ₄	[1,81 м (4H), 3,76 м (2H), 4,15 м (1H), 4,20 м (2H), OCH ₂ -CH(CH ₂) ₃ O-], 7,38 д (1H, 2H), 7,98-8,05 м (2H, 5H, 6H)
Пс	OCH ₂ CF ₃	-	40	C ₈ H ₅ F ₄ NO ₃	...

Таблица 2

**Выходы, температуры плавления, данные спектров ЯМР ^1H фторсодержащих
1,2,4-бензотриазинов Va-с, VIa-л, VIIa-е, VIIIa,б**

Соединение	R	R ₁	Т. пл., °С	Выход, %	Брутто-формула	ЯМР ^1H (ДМСО-d ₆), δ , м.д.
1	2	3	4	5	6	7
Va	F	-	126	70	C ₁₃ H ₇ F ₂ N ₃	[7,59-7,64 м (3H), 8,67-8,71 м (2H), C ₆ H ₅], [8,55 дд (1H), 8,70 дд (1H), 5-H, 8-H]
Vб	OCH ₃	-	194-195	80	C ₁₄ H ₁₀ FN ₃ O	4,14 с (3H, CH ₃ O), [7,59-7,62 м (3H), 8,57-8,61 м (2H), C ₆ H ₅], 8,27 д (J 10,9 Гц, 1H, 8-H), 8,59 д (J 6,8 Гц, 1H, 5-H)
Vв	OC ₂ H ₅	-	164-165	55	C ₁₅ H ₁₂ FN ₃ O	[1,54 т (3H), 4,42 кв (2H), CH ₃ CH ₂ O], [7,51-7,59 м (3H), 8,59-8,62 м (2H), C ₆ H ₅], 8,18 д (J 10,3 Гц, 1H, 8-H), 8,62 д (J 7,3 Гц, 1H, 5-H)
Vг	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	-	128-129	40	C ₁₆ H ₁₄ FN ₃ O	[1,10 т (3H), 1,93 м (2H), 4,31 м (2H), CH ₃ CH ₂ CH ₂ O], [7,55-7,60 м (3H), 8,59-8,61 м (2H), C ₆ H ₅], 8,22 д (J 10,5 Гц, 1H, 8-H), 8,61 д (J 7,3 Гц, 1H, 5-H)
Vд	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	-	156-157	54	C ₁₆ H ₁₄ FN ₃ O	[1,48 с (3H), 1,50 с (3H), 5,09 м (1H), (CH ₃) ₂ CHO], 7,51 д (J 7,5 Гц, 1H, 5-H), [7,55-7,58 м (3H), 8,59-8,63 м (2H), C ₆ H ₅], 8,14 д (J 9,0 Гц, 1H, 8-H)
Ve	O- <i>n</i> -C ₄ H ₉	-	124-125	65	C ₁₇ H ₁₆ FN ₃ O	[1,03 т (3H), 1,57 м (2H), 1,89 м (2H), 4,35 м (2H), CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O], [7,57-7,61 м (3H), 8,59-8,62 м (2H), C ₆ H ₅], 8,20 д (J 10,4 Гц, 1H, 8-H), 8,61 д (J 7,5 Гц, 1H, 5-H)
Vж	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	-	118-119	50	C ₁₇ H ₁₆ FN ₃ O	[1,07 с (3H), 1,10 с (3H), 1,04 м (1H), 4,11 д (2H), (CH ₃) ₂ CHCH ₂ O], 7,53 д (J 7,4 Гц, 1H, 5-H), 7,55-7,60 м (3H), 8,59-8,83 м (2H), C ₆ H ₅], 8,15 д (J 9,2 Гц, 1H, 8-H)
Vз	O- <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	-	115-117	55	C ₁₈ H ₁₈ FN ₃ O	[0,97 т (3H), 1,48 м (4H), 1,91 м (2H), 4,32 т (2H), CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂ O], {7,54-7,59 м (3H), 8,59-8,83 м (2H), C ₆ H ₅], 7,52 д (J 7,5 Гц, 1H, 5-H), 8,15 д (J 9,8 Гц, 1H, 8-H)

1	2	3	4	5	6	7
Vи	O- <i>i</i> -C ₅ H ₁₁	-	135-137	55	C ₁₈ H ₁₈ FN ₃ O	[0,93-1,09 м (6H), 1,76-1,95 м (3H), 4,35 м (2H), (CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ O], [7,57-7,58 м (3H), 8,58-8,72 м (2H), C ₆ H ₅], 7,54 д (J 7,9 Гц, 1H, 5-H), 8,15 д (J 10,8 Гц, 1H, 8-H)
Vк	OC ₁₀ H ₂₁	-	92-94	35	C ₂₃ H ₂₈ FN ₃ O	[0,88 т (3H), 1,27-1,52 м (14H), 1,90м (2H), 4,33 т (2H), CH ₃ (CH ₂) ₇ CH ₂ CH ₂ O], [7,51-7,58 м (3H), 8,54-8,68 м (2H), C ₆ H ₅], 7,54 д (J 7,5 Гц, 1H, 5-H), 8,16 д (J 9,9 Гц, 1H, 8-H)
Vл	OC ₁₅ H ₃₁	-	82-83	45	C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O	[0,87 т (3H), 1,24-1,42 м (24H), 1,48 м (2H), 4,12 т (2H), CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CH ₂ CH ₂ O], 7,52 д (J 7,6 Гц, 1H, 5-H), [7,55-7,59 м (3H), 8,60-8,64 м (2H), C ₆ H ₅], 8,14 д (J 9,7 Гц, 1H, 8-H)
Vм	OC ₁₆ H ₃₃	-	94-95	40	C ₂₉ H ₄₀ FN ₃ O	[0,87 т (3H), 1,14-1,52 м (26H), 1,90 м (2H), 4,33 т (2H), CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CH ₂ CH ₂ O], 7,54 д (J 7,5 Гц, 1H, 5-H), [7,56-7,59 м (3H), 8,59-8,63 м (2H), C ₆ H ₅], 8,16 д (J 9,0 Гц, 1H, 8-H)
Vн	OC ₂₀ H ₄₁	-	91-92	55	C ₃₃ H ₄₈ FN ₃ O	[0,87 т (3H), 1,16-1,40 м (34H), 1,66 м (2H), 4,32 т (2H), CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CH ₂ CH ₂ O], 7,52 д (J 8,2 Гц, 1H, 5-H), [7,54-7,58 м (3H), 8,60-8,64 м (2H), C ₆ H ₅], 8,13 д (J 10,1 Гц, 1H, 8-H)
Vo	O-CH(CH ₂) ₃ CH ₂ -	-	185-187	40	C ₁₈ H ₁₆ FN ₃ O	[1,81-2,15 м (8H), 5,21 м (1H), O-CH(CH ₂) ₃ CH ₂ -], [7,65-7,58 м (3H), 8,63-8,64 м (2H), C ₆ H ₅], 7,48 д (J 7,5 Гц, 1H, 5-H), 8,16 д (J 9,9 Гц, 1H, 8-H)
Vп	O-CH(CH ₂) ₄ CH ₂ -	-	150-152	40	C ₁₉ H ₁₈ FN ₃ O	[1,21-2,20 м (10H, 4,83 уш.с. (1H), O-CH(CH ₂) ₄ CH ₂ -], 7,54-7,60 м (3H), 8,60-8,64 м (2H), C ₆ H ₅], 7,54 д (J 7,5 Гц, 1H, 5-H), 8,60 д (J 9,0 Гц, 1H, 8-H)
Vр	OCH ₂ -CH(CH ₂) ₃ O-	-	83-84	65	C ₁₈ H ₁₆ FN ₃ O ₂	[1,80-2,20 м (4H), 3,70-3,90 м (2H), 4,33-4,38 м (1H), 4,30 м (2H), OCH ₂ -CH(CH ₂) ₃ O-], [7,63-7,65 м (3H), 8,60-8,63 м (2H), C ₆ H ₅], 7,64 д (J 8,2 Гц, 1H, 5-H), 8,24 д (J 10,4 Гц, 1H, 8-H)

1	2	3	4	5	6	7
Vc	OCH ₂ CF ₃	-	150-151	30	C ₁₅ H ₉ F ₄ N ₃ O	5,26 кв (2H, CF ₃ CH ₂ O), [7,64-7,67 м (3H), 8,61-8,63 м (2H), C ₆ H ₅], 7,93 д (J 8,3 Гц, 1H, 5-H), 8,52 д (J 10,6 Гц, 1H, 8-H)
VIa	OCH ₃	OCH ₃	203-204	40	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂	4,07 с (6H, 2CH ₃ O), [7,55-7,59 м (3H), 8,55-8,59 м (2H), C ₆ H ₅], [7,35 с (1H), 7,72 с (1H), 5-H, 8-H]
VIб	OCH ₃	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	175-176	75	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	[1,09 т (3H), 1,91 м (2H), 4,19 м (2H), CH ₃ CH ₂ CH ₂ O], 4,07 с (3H, CH ₃ O), [7,50-7,57 м (3H), 8,54-8,59 м (2H), C ₆ H ₅], [7,30 с (1H), 7,64 с (1H), 5-H, 8-H]
VIв	OC ₂ H ₅	OCH ₃	184-185	70	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂	[1,53 т (3H), 4,34 кв (2H), CH ₃ CH ₂ O], 4,08 с (3H, CH ₃ O), [7,53-7,58 м (3H), 8,57-8,59 м (2H), C ₆ H ₅], [7,31 с (1H), 7,72 с (1H), 5-H, 8-H]
VIг	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	195-196	85	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	[1,54 м (6H), 4,34 кв (4H), 2CH ₃ CH ₂ O], [7,52-7,57 м (3H), 8,57-8,59 м (2H), C ₆ H ₅], [7,30 с (1H), 7,67 с (1H), 5-H, 8-H]
VIд	O- <i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	204-205	45	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂	[1,02 т (3H), 1,54 м (2H), 1,89 м (2H), 4,29 м (2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O)], 4,09 с (3H, CH ₃ O), [7,59-7,65 м (3H), 8,56-8,59 м (2H), C ₆ H ₅], [7,47 с (1H), 7,84 с (1H), 5-H, 8-H]
VIe	O- <i>n</i> -C ₄ H ₉	OC ₂ H ₅	138-139	75	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂	[0,98 т (3H), 1,51 м (2H), 1,82 м (2H), 4,33 м (2H), CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O], [1,46 т (3H), 4,40 кв (2H), CH ₃ CH ₂ O], [7,59-7,64 м (3H), 8,56-8,59 м (2H), C ₆ H ₅], [7,41 с (1H), 7,75 с (1H), 5-H, 8-H]
VIж	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	128-129	50	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂	[1,07 д (3H), 1,12 д (3H), 2,22 м (1H), 4,02 т (2H), (CH ₃) ₂ CHCH ₂ O], 4,09 с (3H, CH ₃ O), [7,28 с (1H), 7,70 с (1H), 5-H, 8-H], [7,53-7,59 м (3H), 8,56-8,60 м (2H), C ₆ H ₅]
VIз	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	OC ₂ H ₅	152-153	55	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂	[1,05 д (3H), 1,14 д (3H), 2,22 м (1H), 4,02 д (2H), (CH ₃) ₂ CHCH ₂ O], [1,48 т (3H), 4,38 кв (2H), CH ₃ CH ₂ O], [7,42-7,62 м (3H), 8,47-8,62 м (2H), C ₆ H ₅], [7,22 с (1H), 7,63 с (1H), 5-H, 8-H]

1	2	3	4	5	6	7
VIи	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	102-103	50	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₂	[1,09 д (3H), 1,22 д (3H), 2,22 м (1H), 4,03 д (2H), (CH ₃) ₂ CHCH ₂ O], [1,38 м (6H), 4,95 м (1H), (CH ₃) ₂ CHO], [7,48-7,65 м (3H), 8,56-8,60 м (2H), C ₆ H ₅], [7,28 с (1H), 7,65 с (1H), 5-H, 8-H]
VIк	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	O- <i>i</i> -C ₄ H ₉	104-105	55	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂	[1,01 с (6H), 1,12 д (6H), 2,24 м (2H), 4,04 т (4H), 2(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O], [7,52-7,57 м (3H), 8,56-8,60 м (2H), C ₆ H ₅], [7,27 с (1H), 7,64 с (1H), 5-H, 8-H]
VIл	O- <i>i</i> -C ₅ H ₁₁	OC ₂ H ₅	128-130	50	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₂	[0,93-1,09 м (6H), 1,44-1,55 м (3H), 4,35 т (2H), (CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ O], [1,77-1,92 т (3H), 4,28-4,37 кв (2H), CH ₃ CH ₂ O], [7,30 с (1H), 7,64 с (1H), 5-H, 8-H], [7,49-7,59 м (3H), 8,56-8,6 м (2H), C ₆ H ₅]
VIIa	OCH ₃	-N-(CH ₂) ₂ -O(CH ₂) ₂ -	185-186	40	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂	...
VIIб	OCH ₃	-N-(CH ₂) ₄ -	198-199	65	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O	[1,94-1,96 м (4H), 3,61-3,64 м (4H), -N-(CH ₂) ₄ -], 4,07 с (3H, CH ₃ O), [7,13 с (1H), 7,28 с (1H), 5-H, 8-H], 7,54-7,60 м (3H), 8,51-8,54 м (2H), C ₆ H ₅]
VIIв	OCH ₃	-N-(CH ₂) ₅ -	204-205	45	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O	...
VIIг	OC ₂ H ₅	-N-(CH ₂) ₄ -	195-196	45	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O	[1,45 т (3H), 4,11 кв (2H), CH ₃ CH ₂ O], [1,98-2,01 м (4H), 3,72-3,79 м (4H), -N-(CH ₂) ₄ -], [7,15 с (1H), 7,31 с (1H), 5-H, 8-H], 7,57-7,64 м (3H), 8,52-8,56 м (2H), C ₆ H ₅]
VIIд	OC ₂ H ₅	NH-CH(CH ₂) ₅ -	211-212	35	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O	[1,22-2,01 м (6H), 3,01-3,07 м (4H), 3,34 с (1H), NH-CH(CH ₂) ₅ -], [1,38 т (3H), 4,11 кв (2H, CH ₃ CH ₂ O)], [7,11-7,69 м (3H), 8,38-8,62 м (2H), C ₆ H ₅], 12,1 уш.с. (1H, NH) [7,29 с (1H), 7,68 с (1H), 5-H, 8-H]
VIIe	OC ₂ H ₅	NH(CH ₂) ₂ OH	201-202	65	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂	[1,50 т (3H), 4,41 кв (2H), CH ₃ CH ₂ O], [3,42 кв (2H), 3,70 кв (2H), 4,93 уш.с. (1H), 6,37 уш.с. (1H), NHCH ₂ CH ₂ OH], [7,14 с (1H), 7,26 с (1H), 5-H, 8-H], 7,53-7,64 м (3H), 8,51-8,53 м (2H), C ₆ H ₅]

1	2	3	4	5	6	7
VIIIa	$\text{OCH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2)_3\text{O-}$	$\text{OCH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2)_3\text{O-}$	118-120	65	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$	[1,79-2,18 м (8H), 3,68-3,80 м (4H), 4,18-4,24 м (2H), 4,30 м (4H), 2 $\text{OCH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2)_3\text{O-}$], [7,15 с (1H), 7,68 с (1H), 5-H, 8-H], 7,42-7,58 м (3H), 8,48- 8,62 м (2H), C_6H_5]
VIIIб	$\text{OCH}_2\text{-CHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$	$\text{OCH}_2\text{-CHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$	120-121	58	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	[0,45-0,51 м (4H), 0,66-0,67 м (4H), 1,39-1,44 м (2H), 2 ($\text{OCH}_2\text{-CHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$)], [4,15 д (4H), 2 ($\text{OCH}_2\text{-CHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$)], [7,27 с (1H), 7,64 с (1H), 5-H, 8-H], [7,52-7,57 м (3H), 8,55-8,60 м (2H), C_6H_5]

Выходные данные

*С. К. Котовская,¹ Г. А. Жумабаева,¹ Н. М. Перова,¹ З. М. Баскакова,¹
В. Н. Чарушин,² О. Н. Чупахин,² Е. Ф. Беланов,³ Н. И. Бормотов,³
С. М. Балахнин,³ О. А. Серова³*

ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ 3-ФЕНИЛ-1,2,4-БЕНЗОТРИАЗИНЫ: СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

¹ Уральский государственный технический университет,
620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19, E-mail: charushin@htf.ustu.ru

² Институт органического синтеза УрО РАН, 620219, Россия, Екатеринбург,
ул. Софьи Ковалевской, 20, E-mail: charushin@ios.uran.ru

³ Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии “Вектор”,
633159, Россия, Новосибирская обл., Кольцово, E-mail: belanov@vector.nsc.ru

Разработаны методы синтеза фторсодержащих производных 3-фенил-1,2,4-бензотриазинов для биологического тестирования. Диазотированием 3,4-дифторанилина (IIIa) и азосочетанием полученной соли диазония с фенилгидразоном ацетальдегида выделен 1-(3,4-дифторфенил)-3,5-дифенилформаза (IVa), в результате внутримолекулярной циклизации которого в присутствии BF_3/AcOH комплекса образуется 6,7-дифтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазин (Va). Для получения монофторзамещенных 6-R-7-фтор-3-фенил-1,2,4-бензотриазинов (Va-c) замещение атома фтора алкоголятами спиртов проводили в 3,4-дифторнитробензоле (I). Найдены условия, позволяющие проводить замещение второго атома фтора в бензотриазинах (Va-c) на нуклеофилы.

3-Фенил-1,2,4-бензотриазины были подвергнуты скринингу на противовирусную и цитотоксическую активность в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии “Вектор” на культуре клеток *Vero* в отношении ортопоксвирусов.

*S. K. Kotovskaya,¹ G. A. Gumabaeva,¹ N. M. Perova,¹ Z. M. Baskakova,¹
V. N. Charushin,² O. N. Chupakhin,² E. F. Belanov,³ N. I. Bormotov,³
S. M. Balahnin,³ O. A. Serova³*

FLUORINATED 3-PHENYL-1,2,4-BENZOTRIAZINES: SYNTHESIS AND ANTIVIRAL ACTIVITY

¹ Urals State Technical University, Mira st. 19, Ekaterinburg, 620002, Russia,
E-mail: charushin@htf.ustu.ru

² Institute of Organic Synthesis, the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
S. Kovalevskaya St., 20, Ekaterinburg, 620219, Russia, E-mail: charushin@ios.uran.ru

³ State Research Center of Virology and Biotechnology „Vector“, Koltsovo,
Novosibirsk region, 633159, Russia, E-mail: belanov@vector.nsc.ru

The synthetic approaches to fluorinated 3-phenyl-1,2,4-benzotriazines have been elaborated for the biological testing. 1-(3,4-Difluorophenyl)-3,5-diphenylformazan (IVa) have been prepared reaction of from benzenediazonium chloride of 3,4-difluoroaniline (IIIa) with acetaldehyde phenylhydrazone. 6,7-Difluoro-3-phenyl-1,2,4-benzotriazine (Va) have been obtained by cyclization of the corresponding 1,3,5-triphenylformazane (IVa) in BF₃/AcOH mixture. 6-R-7-Fluoro-3-phenyl-1,2,4-benzotriazines (Va-c) have been prepared by substitution of fluorine atom of 3,4-difluoronitrobenzene with sodium alkoxides .

Fluorinated 3-phenyl-1,2,4-benzotriazines have been tested on antiviral and cytotoxic activity in the State Research Center of Virology and Biotechnology „Vector“ and proved to be active against severe diseases caused by smallpox and other pathogenic viruses.

Адрес для переписки:**Чарушин Валерий Николаевич,**

620055, Екатеринбург, ул. Куйбышева, д.78, кв. 26

тел.(343) 369 3058

факс: (343)374 0458

тел. (343) 224 2325 (дом.)

E-mail: charushin@htf.ustu.ru