



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111245** (13) **C2**
(51) МПК

C07D 253/06 (2006.01)

C07D 253/10 (2006.01)

C07D 239/72 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 06068**

(22) Дата подання заявки: **02.06.2014**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **11.04.2016**

(41) Публікація відомостей про заяву: **10.12.2015, Бюл.№ 23**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.04.2016, Бюл.№ 7**

(72) Винахідник(и):
**Воскобойнік Олексій Юрійович (UA),
Коломоєць Олександра Сергіївна (UA),
Коваленко Сергій Іванович (UA),
Берест Галина Григорівна (UA),
Холодняк Сергій Валерійович (UA),
Сергєєва Тетяна Юріївна (UA),
Оковитий Сергій Іванович (UA),
Пальчиков Віталій Олександрович (UA)**

(73) Власник(и):
**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035
(UA)**

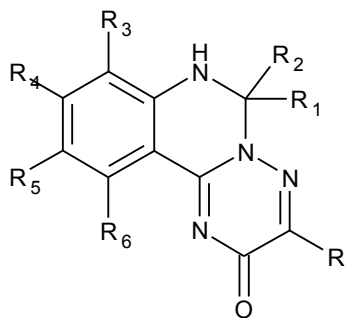
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
UA 40484 U; 10.04.2009
UA 90982 C2; 10.06.2010
UA 97586 C2; 27.02.2012
US 3 919 220 B, 11.11.1975
US 3 919 219 B, 11.11.1975
US 3 919 216 B, 11.11.1975
UA 96186 C2; 10.10.2011
US 3 922 274 B, 25.11.1975
Yehia A. Ibrahim etc "Synthesis and rearrangement of triazinoquinazolines" // Indian Journal of Chemistry, 1994 – v.33B, - p.881-882
Коваленко С.І. та ін. [(2-R-3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]-?-(?-, ?-)карбонові кислоти та їх естери в реакції амінолізу // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, Вип. 1 (21). – С. 25-32
Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. Особливості термолізу естерів {[2R-(3H)-хіназолін-4-іліден]гідразоно]}-?-(?-, ?-)карбонових кислот // Вісник Національного університету "Львівська політехніка": „Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 2008. – №622. – С. 18-21

(54) 6-МОНО- ТА 6,6-ДИЗАМІЩЕНІ 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-ДИГІДРО-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]ХІНАЗОЛІН-2-ОНИ

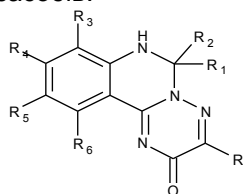
(57) Реферат:

UA 111245 C2

Винахід стосується 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів формули



Ці сполуки можуть бути отримані в умовах вітчизняних промислових хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання, синтезовані з доступних вихідних реагентів, мають низьку токсичність і використані у спрямованому пошуку біологічно активних речовин як перспективних лікарських засобів.



Даний винахід належить до нових 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, які можуть бути використані у хіміко-фармацевтичній промисловості для спрямованому пошуку біологічно активних речовин як перспективних лікарських засобів.

5 Синтез органічних сполук, що містять конденсовані по ребру [с] піримідиновий та 1,2,4-триазиновий цикли, було описано у спеціалізованій літературі. Так, реакцією 1-R-3-(2'-амінофеніл)-1,4,5,6-тетрагідро[1,2,4]триазинів з хлорангідрідами карбонових кислот у хлористому метилени в присутності органічної основи синтезовані ацильні похідні, які термолізом перетворені у 6-R₁-2-алкіл-3,4-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназоліни. 1-R-3-(2'-амінофеніл)-1,4,5,6-тетрагідро[1,2,4]триазини також легко взаємодіють з арилізоціанатами, утворюючи відповідні сечовини, які при термолізі елімінують ароматичний амін та гетероциклізуються у відповідні 2-алкіл-2,3,4,7-тетрагідро-6Н-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-6-они [Trepanier D.L., Sunder S., Braun W.H. // J. Heterocycl. Chem. - 1974, - Vol. 11, № 5. - P. 747-750; Trepanier D.L., Sunder S. // J. Heterocycl. Chem. - 1975. - Vol. 12, № 2. - P. 321-326].

15 3-алкіл(алкаріл-, арил-, гетерил)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они та методи їх одержання описані, наприклад, в HETEROCYCLES (O.V. Karpenko, S.I. Kovalenko, O.O. Chekotylo et al. // HETEROCYCLES. - 2007. - Vol. 71, Issue 3, P. 619-626], в Журналі органічної та фармацевтичної хімії [С.І. Коваленко, О.Ю. Воскобойнік, О.В. Карпенко та інші // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2008, - Т. 6. - Випуск 1(21). - С. 25-32; О. Ю. Voskoboynik, O. V. Karpenko, T. Yu. Sergeieva, S. I. Kovalenko, S. I. Okovytyy. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2013. - Т. 11, Вип. 1(41). - С. 37-44]; в Віснику Національного університету "Львівська політехніка" [О. Ю. Воскобойнік, С. І. Коваленко // Вісник Національного університету "Львівська політехніка": „Хімія, технологія речовин та їх застосування". - 2008, - № 622. - С. 18-21]; в Tetrahedron [A.V. Karpenko, S.I. Kovalenko O.V. Shishkin // Tetrahedron. - 2009. - Vol.65, № 31. - P. 5964-5972]. Зазначені методи одержання 3-алкіл(алкаріл-, арил-, гетерил)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів зводяться до прямого апелювання s-триазинонового циклу до хіназоліну, і полягають у взаємодії заміщених 4-гідразинохіназоліну з естерами α-кетокрбонових та естерами α, γ-діоксо-γ-арил(гетерил)-карбонових кислот в льодяній оцтовій кислоті; а також гетероциклізації естерів 2-R-2-{{[3Н-хіназолін-4-іліден]гідразоно}оцтових та 4-оксо-4-арил-2-{{[3Н-хіназолін-4-іліден]гідразоно}бутанових кислот у льодяній оцтовій кислоті, ДМФА або термолізом.

В 2009 році Коваленко С.І. зі співавторами описали інший підхід до синтезу піримідино-триазинових систем [Патент України №40484, МПК (2009), С07D 253/00. // Коваленко С.І., Кривошей О.В., Карпенко О.В. (UA). - Заявл. 17.11.2008; Опубл. 10.04.2009. - Бюл. № 7].
 35 Авторами синтезовано (3-оксо-3,4-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтові кислоти взаємодією заміщених 4-гідразинохіназоліну з малеїновим ангідридом. Крім того, 2010 р. Коваленко С.І. зі співавторами описав синтез 3-R-6-R¹-тіо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]. триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів та їх заміщених, які отримані циклізацією 3-(2-амінофеніл)-6-R-2Н-[1,2,4]триазин-5-онів з калію О-алкіл карбонотіонатами [Патент України на винахід № 90982 МПК С07D 487/04 (2006.01). // С.І. Коваленко, П.І. Степанюк, Г.Г. Берестта ін. - Заявл. 18.09.2009; Опубл. 10.06.2010. - Бюл. № 11]. В 2012 році Коваленко С.І. зі співавторами розробили оригінальний метод синтезу (3-R-8-R₁-9-R₂-10-R₃-11-R₄-2-охо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, взаємодією 3-(2-амінофеніл)-6-R-2Н-[1,2,4]триазин-5-онів з ангідридами та хлорангідрідами аліфатичних дикарбонових кислот [Патент України на винахід №97586 МПК (2009) С07D 253/00 (2006/01), С07D 253/10 (2006/01). // Коваленко С.І., Степанюк Г.Г., Скорина Д.Ю. та ін. - Заявл. 12.11.2010; Опубл. 20.02.2012.- Бюл. № 4].

Найбільш близькими до сполук, що заявляються, є 6-моно- та 6-дизаміщені 2-алкіл-3,4,6,7-тетрагідро-2Н-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназоліни, які запропоновані Trepanier D.L. зі співавторами в 1975 році [Pat. 3919216 USA, С07D 253/08. / Trepanier D. L., Sunder S.; The Dow Chemical Company; заявл. 04.11.74; опубл. 11.11.75 // Chem. Abstr.-1975. - Vol. 84.-121903; Pat. 3919219 USA, С07D 253/08. / Trepanier D. L., Sunder S.; The Dow Chemical Company; заявл. 04.11.74; опубл. 11.11.75 // Chem. Abstr. - 1975. - Vol. 84. - 121906; Pat. 3919220 USA, С07D 253/08. / Trepanier D. L., Sunder S.; The Dow Chemical Company; заявл. 04.11.1974; опубл. 11.11.1975 // Chem. Abstr. - 1975. - Vol. 84. - 121907]. За даним методом взаємодія 1-R-3-(2'-амінофеніл)-1,4,5,6-тетрагідро[1,2,4]триазинів з аліфатичними, ароматичними та гетероциклічними альдегідами або кетонами приводить до відповідних 6-моно- та 6,6-дизаміщених 2-алкіл-3,4,6,7-тетрагідро-2Н-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолінів.

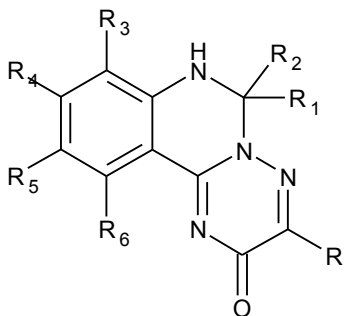
Спільною суттєвою ознакою прототипу та винаходу є те, що сполуки за прототипом та винаходом можна віднести до похідних [1,2,4]триазино[с]хіназоліну. Проте винахід у відмінності від прототипу конденсований по ребру [с] за положеннями 2 та 3 і, крім того, у положенні 2

містить карбонільну групу, а у положенні 3 - різноманітні функціональні групи. Тим більше, вихідна сполука дозволяє ввести у молекулу [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну за положеннями 8, 9, 10 та 11 різноманітні замісники.

5 Виходячи із зазначеного, в основу винаходу поставлено задачу створення нових 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, які можуть бути використані у хіміко-фармацевтичній промисловості для спрямованого пошуку біологічно активних речовин як перспективних лікарських засобів.

У відповідності з цим у винаході пропонуються нові сполуки - 6-моно- та 6,6-дизаміщені 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они формули:

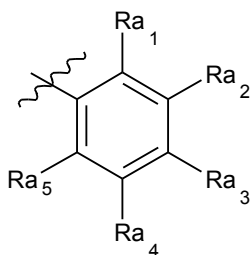
10



15 в якій R означає водень, алкіл-, алкеніл-, R₇-фенілалкіл-, R₇-фенілалкеніл-, R₇-феніл, R₈-гетерил; R₁, R₂ кожний незалежно один від одного означає водень, алкіл-, алкеніл-, трихлорометил-, карбоксил-, карбоксилалкіл-, алкоксикарбоніл-, R₇-фенілацил-, R₇-фенілалкіл-, R₇-феніл, R₈-гетерил; R₃, R₄, R₅, R₆ кожний незалежно один від одного означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбонільні групи;

20

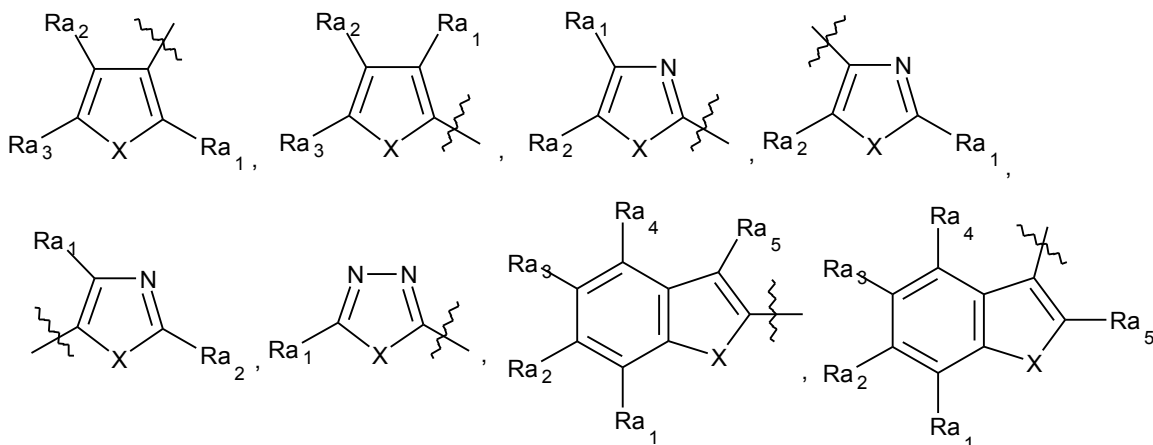
R₇-феніл означає



25 де Ra₁ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₂ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₃ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₄ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₅ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл,

30

R₈ гетерил означає:



де X означає O, N, S; Ra₁ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₂ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₃ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₄ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra₅ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл.

Винахід ілюструється прикладами 1 та 2 отримання сполук, що заявляються.

Приклад 1. Загальний метод синтезу 6-монозаміщених 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону

До суспензії 0,005 моль 3-(2-аміно-3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-феніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)ону у оцтовій кислоті додають 0,005 моль відповідного аліфатичного, ароматичного, коричневого або гетероциклічного альдегіду та кип'ятять протягом 3 годин, розчинник видаляють в вакуумі, додають 30 мл пропанолу-2, перемішують, осад, що утворився відфільтровують та сушать.

3-(4-Ізопропілфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.1). Вихід: 44,3 %, Т. пл.: 233-235 °С ¹H ЯМР (400 МГц, dms_o-d₆) δ 8,10 (d, J=8,0 Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,02 (d, J=7,7 Hz, 1H, H-11), 7,39 (t, J=7,4 Hz, 1H, H-9), 7,28 (d, J=8,1 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,98-6,81 (m, 1H, H-8, 10), 5,30 (s, 2H, CH₂), 3,02 - 2,87 (m, 1H, CH(CH₃)), 1,30 (d, J=6,8 Hz, 6H, CH(CH₃))- ЖХ-МС (XI), m/z=319 (MH⁺), Розраховано для C₁₉H₁₈N₄O: C - 71,68 %; H - 5,70 %; N - 17,60 %. Визначено: C - 71,69 %; H - 5,73 %; N - 17,61 %.

3-(4-Метоксифеніл)-6-ізопропіл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.2). Вихід: 65,8 %, Т. пл.: 181-183 °С ¹H ЯМР (400 МГц, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,21 (d, J=8,9 Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,95 (d, J=7,1 Hz, 1H, H-11), 7,60 (d, J=2,6 Hz, 1H, NH), 7,35 (t, J=6,9 Hz, 1H, H-9), 6,95 (d, J=8,9 Hz, 2H, 3Ph H-3,5), 6,90 (d, J=8,1 Hz, 1H, H-8), 6,80 (t, J=7,3 Hz, 1H, H-10), 5,24 (dd, J=6,9, 3,3 Hz, 1H, CHp), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 2,40-2,18 (m, J=13,3, 6,5 Hz, 1H, CH(CH₃)), 0,96 (dd, J=10,0, 6,8 Hz, 6H, CH(CH₃))- ЖХ-МС (XI), m/z=349 (MH⁺), Розраховано для C₂₀H₂₀N₄O₂: C - 68,95 %; H - 5,79 %; N - 16,08 %. Визначено: C - 68,97 %; H - 5,81 %; N - 16,12 %.

3-(4-Метилфеніл)-6-ізобутил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.3). Вихід: 50,0 %, Т. пл.: 196-198 °С ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,07 (d, J=8,0 Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,94 (d, J=7,8 Hz, 1H, H-11), 7,62 (s, 1H, NH), 7,44 (t, J=7,5 Hz, 1H, H-9), 7,30 (d, J=8,0 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,94 (d, J=8,2 Hz, 1H, H-8), 6,88 (t, J=7,5 Hz, 1H, H-10), 5,64 (s, 1H, CH), 3,36 (s, 2H, CH₂CH(CH₃)₂), 2,37 (s, 3H, CH₃Ph), 1,13-0,99 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂), 0,93 (s, 6H, CH₂CH(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ 161,16, 151,45, 147,34, 144,89, 140,13, 135,58, 135,04, 129,76, 129,48, 128,72, 128,55, 126,84, 118,59, 115,72, 112,13, 72,32, 41,77, 23,36, 22,54, 21,96, 21,05, ЖХ-МС (XI), m/z=347 (MH⁺), Розраховано для C₂₁H₂₂N₄O: C - 72,81 %; H - 6,40 %; N - 16,17 %. Визначено: C - 72,86 %; H - 6,44 %; N - 16,18 %.

3-(4-Флуорофеніл)-6-ізобутил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.4). Вихід: 40,9 %, Т. пл.: 209-211 °С ¹H ЯМР (400 МГц, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,34-8,16 (m, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,99 (d, J=7,3 Hz, 1H, H-11), 7,52 (s, 1H, NH), 7,38 (t, J=6,9 Hz, 1H, H-9), 7,19 (t, J=8,7 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,95-6,75 (m, 2H, H-8,10), 5,57 (s, 1H, CH), 1,89-1,62 (m, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 0,98 (d, J=5,8 Hz,

6H, CH₂CH(CH₃)₂)- ЖХ-МС (XI), m/z=351 (MH⁺), Розраховано для C₂₀H₁₉FN₄O: C - 68,56 %; H - 5,47 %; N - 15,99 %. Визначено: C - 68,59 %; H - 5,50 %; N - 16,03 %.

3-(4-Ізопропілфеніл)-6-(хлорометил)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-хіназолін-2-он (1.5). Вихід: 76,82 %, Т. пл.: 245-248 °С ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,12 (d, J=8,0 Hz, 1H, 3 Ph H-2,6), 8,00 (d, J=1,1 Hz, 1H, H-11), 7,77 (s, 1H, NH), 7,39 (t, J=7,5 Hz, 1H, H-9), 7,30 (d, J=8,1 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,92 (d, J=8,1 Hz, 1H, H-8), 6,85 (t, J=7,5 Hz, 1H, H-10), 5,84 (s, 1H, CH), 3,94 (ddd, J=16,0, 11,7, 5,1 Hz, 2H, CH₂Cl), 2,98 (dt, J=13,6, 6,8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1,30 (d, J=6,8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂)- ЖХ-МС (XI), m/z=367 (MH⁺), Розраховано для C₂₀H₁₉ClN₄O: C - 65,48 %; H - 5,22 %; N - 15,27 %. Визначено: C - 65,52 %; H - 5,25 %; N - 15,29 %.

3-Феніл-6-(хлорометил)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.6). Вихід: 53,75 %, Т. пл.: 205-207 °С ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,18 (d, J=5,6 Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,00 (d, J=7,5 Hz, 1H, H-11), 7,80 (s, 1H, NH), 7,58-7,26 (m, 4H, H-9, 3 Ph H-3,4,5), 6,93 (d, J=8,0 Hz, 1H, H-8), 6,86 (t, J=7,4 Hz, 1H, H-10), 5,86 (s, 1H, CH), 3,94 (ddd, J=16,0, 11,7, 5,1 Hz, 2H, CH₂Cl). ЖХ-МС (XI), m/z=326 (MH⁺), Розраховано для C₁₇H₁₃ClN₄O: C - 62,87 %; H - 4,03 %; N - 17,25 %. Визначено: C - 62,89 %; H - 4,07 %; N - 17,29 %.

(Е)-3-(4-метилфеніл)-6-стиріл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.7). Вихід: 92,0 %, Т. пл.: 257-260 °С ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,10 (d, J=8,0 Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,02 (d, J=7,5 Hz, 1H, H-11), 7,78 (s, 1H, NH), 7,41 (m, 5H, H-9, 6 Ph H-2,6), 7,25 (m, 5H, 3 Ph H-3,5, 6 Ph H-3,4,5), 6,96 (d, J=8,1 Hz, 1H, H-8), 6,87 (t, J=7,3 Hz, 1H, H-10), 6,77 (d, J=15,8 Hz, 1H, CH=CHPh), 6,48 (dd, J=15,7, 6,4 Hz, 1H, CH=CHPh), 6,17 (s, 1H, CH), 2,41 (s, 3H, CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=393 (MH⁺), Розраховано для C₂₅H₂₀N₄O: C - 76,51 %; H - 5,14 %; N - 14,28 %. Визначено: C - 76,54 %; H - 5,19 %; N - 14,32 %.

(Е)-3-(4-флуорфеніл)-6-стиріл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.8). Вихід: 78,4 %, Т. пл.: 269-271 °С ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,29 (t, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,02 (d, J=7,8 Hz, 1H, H-11), 7,80 (s, 1H, NH), 7,42 (m, 3H, H-9, 6 Ph H-2,6), 7,34-7,11 (m, 5H, 3 Ph H-3,5, 6 Ph H-3,4,5), 6,96 (d, J=7,9 Hz, 1H, H-10), 6,88 (t, J=7,1 Hz, 1H, H-8), 6,77 (d, J=15,8 Hz, 1H, CH=CHPh), 6,48 (dd, J=15,7, 6,3 Hz, 1H, CH=CHPh), 6,18 (s, 1H, CH). ЖХ-МС (XI), m/z=397 (MH⁺), Розраховано для C₂₄H₁₇FN₄O: C - 72,72 %; H - 4,79 %; N - 14,13 %. Визначено: C - 72,75 %; H - 4,84 %; N - 14,17 %.

(Е)-3-(4-флуорофеніл)-6-(1-фенілпроп-1-ен-2-іл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.9). Вихід: 50,8 %, Т. пл.: 210-217 °С ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,28 (t, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,00 (d, J=7,7 Hz, 1H, H-11), 7,77 (s, 1H, NH), 7,43-7,21 (m, 6H, H-9, 6 Ph H-2, 3, 4, 5, 6), 7,18 (t, J=8,7 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,93 (d, J=8,0 Hz, 1H, H-8), 6,83 (t, J=7,2 Hz, 1H, H-10), 6,61 (s, 1H, C(CH₃)=CHPh), 6,11 (s, 1H, C(CH₃)=CHPh), 1,95 (s, 3H, CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=411 (MH⁺), Розраховано для C₂₅H₁₉FN₄O: C - 73,16 %; H - 4,67 %; N - 13,65 %. Визначено: C - 73,19 %; H - 4,72 %; N - 13,68 %.

(Е)-3-(4-метилфеніл)-6-(1-хлор-2-(4-нітрофеніл)вініл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.10). Вихід: 69,5 %, Т. пл.: 217-219 °С ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,22 (d, J=8,7 Hz, 2H, 6 Ph H-3,5), 8,14-8,04 (m, J=8,4 Hz, 3H, NH, 3 Ph H-2,6), 8,01 (d, J=7,8 Hz, 1H, H-11), 7,89 (d, J=8,7 Hz, 2H, 6 Ph H-2,6), 7,39 (t, J=7,1 Hz, 1H, H-9), 7,29 (s, 1H, C(Cl)=CH) 7,23 (d, J=7,9 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,93 (d, J=8,1 Hz, 1H, H-8), 6,84 (t, J=7,6 Hz, 1H, H-10), 6,57 (s, 1H, CH), 2,41 (s, 3H, CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=473 (MH⁺), Розраховано для C₂₅H₁₈ClN₅O₃: C - 63,63 %; H - 3,84 %; N - 14,84 %. Визначено: C - 63,65 %; H - 3,87 %; N - 14,85 %.

(Е)-6-(1-хлор-2-(4-нітрофеніл)вініл)-3-(4-флуорфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.11). Вихід: 88,3 %, Т. пл.: 264-267 °С ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,27 (t, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,22 (d, J=8,7 Hz, 2H, 6 Ph H-3,5), 8,09 (s, 1H, NH), 8,01 (d, J=7,4 Hz, 1H, H-11), 7,89 (d, J=8,7 Hz, 2H, 6 Ph H-2,6), 7,40 (t, J=7,0 Hz, 1H, H-9), 7,30 (s, 1H, C(Cl)=CH), 7,19 (t, J= 8,7 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,93 (d, J=8,1 Hz, 1H, H-8), 6,85 (t, J=12 Hz, 1H, H-10), 6,59 (s, 1H, CH). ЖХ-МС (XI), m/z=467 (MH⁺), Розраховано для C₂₄H₁₅ClFN₅O₃: C - 60,58 %; H - 3,18 %; N - 14,72 %. Визначено: C - 60,60 %; H - 3,22 %; N - 14,77 %.

3-(4-Флуорофеніл)-6-(2-метоксифеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.12). Вихід: 90,6 %, Т. пл.: 215-218 °С, ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,16 (dd, J=7,4, 6,1 Hz, 1H, 3 Ph H-2, 6), 8,04 (d, J=7,9 Hz, 1H, H-11), 7,65 (s, 1H, 3 Ph NH), 7,34 (m, 2H, H-9, 6 Ph H-6), 7,20-7,00 (m, 3H, 3 Ph H-3,5, 6 Ph H-4), 6,97-6,78 (m, 3H, CH, 6 Ph H-3,5), 3,88 (s, 3H, OCH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=399 (MH⁺), Розраховано для C₂₃H₁₇FN₄O₂: C - 68,99 %; H - 4,28 %; N - 13,99 %. Визначено: C - 69,03 %; H - 4,31 %; N - 14,01 %.

3-(4-Фторфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.13). Вихід: 99,2 %, Т. пл.: 268-269 °С ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO) δ 8,23-8,13 (m, J=6,8 Hz, 3H, NH, 3 Ph H-2,6), 7,94 (d, J=7,9 Hz, 1H, H-11), 7,46 (m, J=7,6 Hz, 1H, H-9), 7,38-7,26 (m, J=7,8 Hz, 4H, 3 Ph H-3,5, 6 Ph H-2,6), 6,98 (d, J=8,2 Hz, 1H, H-8), 6,94 (d, J=8,5 Hz, 2H, 6 Ph H-3,5), 6,88 (m, J=7,5 Hz,

1H, H-10), 6,74 (с, 1H, CH), 3,72 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (100 MHz, DMSO) 5 162,11, 160,89, 159,71, 152,11, 145,47, 135,28, 131,13, 131,05, 130,48, 128,94, 128,91, 127,80, 126,86, 118,83, 115,45, 115,27, 115,06, 114,10, 112,07, 74,26, 55,16; ЖХ-МС (XI), m/z=399 (MH⁺), Розраховано для C₂₃H₁₇FN₄O₂: C - 68,99 %; H - 4,74 %; N - 13,99 %. Визначено: C - 69,03 %; H - 4,80 %; N - 14,03 %.

6-(3,4-Диметоксифеніл)-3-(4-ізопропілфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.14). Вихід: 87,3,2 %, Т. пл.: 243-245 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dmsO-d₆+ccl₄) 5 8,08 (d, J=8,3 Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,01 (s, 1H, NH), 7,98 (d, J=7,9 Hz, 1H, H-11), 7,39 (t, J=7,3 Hz, 1H, H-9), 7,27 (d, J=8,2 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 7,03 (s, 1H, 6 Ph H-2), 6,96 (d, J=7,9 Hz, 1H, H-8), 6,89-6,73 (m, J=17,8, 8,0 Hz, 3H, H-10, 6 Ph H-5,6), 6,58 (s, 1H, CH), 3,74 (s, 1H, 4-OCH₃), 3,72 (s, 1H, 3-OCH₃), 3,01-2,91 (m, 1H, CH(CH₃)), 1,28 (d, J=6,9 Hz, 3H, CH(CH₃)). ЖХ-МС (XI), m/z=456 (MH⁺), Розраховано для C₂₇H₂₆N₄O₃: C - 71,35 %; H - 5,77 %; N - 12,33 %. Визначено: C - 71,37 %; H - 5,79 %; N - 12,33 %.

6-(2,3-Диіхлорфеніл)-3-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (1.15). Вихід: 99,8 %, Т. пл.: 291-293 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dmsO-d₆+ccl₄) 5 8,06 (d, J=8,4 Hz, 2H, 3 Ph), 7,90 (d, 1H, H-11), 7,60 (bs, 1H, NH), 7,44-7,22 (m, 1H, H-9, 6 Ph H-4,5), 6,99 (s, 1H, CH), 6,93-6,78 (m, 3H, 3 Ph H-3,5, 6 Ph H-6), 3,83 (s, 3H, OCH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=452 (MH⁺), Розраховано для C₂₃H₁₆Cl₂N₄O₂: C - 61,21 %; H - 3,57 %; N - 12,41 %. Визначено: C - 61,24 %; H - 3,59 %; N - 12,46 %.

4-(8-Метил-2-оксо-3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бензойна кислота (1.16). Вихід: 92,7 %, Т. пл.: 342-344 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dmsO-d₆+ccl₄) 5 12,67 (s, 1H, COOH), 8,21 (d, J=6,8 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 7,92-7,87 (m, 3H, H-11, 3 Ph H-2,6), 7,60 (d, J=4,2 Hz, 1H, NH), 7,52-7,36 (m, 5H, 3 Ph H-3,4,5, 6 Ph 2,6), 7,30 (d, J=1A Hz, 1H, H-9), 6,83 (d, J=7,5 Hz, 1H, H-10), 6,75 (d, J=4,3 Hz, 1H, CH), 2,31 (s, 3H, CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=411 (MH⁺), Розраховано для C₂₄H₁₈N₄O₃: C - 70,23 %; H - 4,42 %; N - 13,65 %. Визначено: C - 70,25 %; H - 4,43 %; N - 13,63 %.

4-(10-Бром-2-оксо-3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бензойна кислота (1.17). Вихід: 94,3 %, Т. пл.: 344-346 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dmsO-d₆+ccl₄) 5 12,72 (s, 1H, COOH), 8,37 (s, 1H, H-11), 8,13 (d, J=6,6 Hz, 2H, 6 Ph H-3,5), 8,06 (s, 1H, NH), 7,95 (d, J=8,1 Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,54-7,36 (m, 6H, H-9, 3 Ph H-3,4,5 6 Ph 2,6), 6,95 (d, J=8,7 Hz, 1H, H-8), 6,82 (s, 1H, CH) ЖХ-МС (XI), m/z=476 (MH⁺), Розраховано для C₂₃H₁₅BrN₄O₃: C - 58,12 %; H - 3,18 %; N - 11,79 %. Визначено: C - 58,17 %; H - 3,21 %; N - 11,83 %.

4-(10-Бром-3-(4-флуорфеніл)-2-оксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бензойна кислота(1.18). Вихід: 80,4 %, Т. пл.: 336-338 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dmsO-d₆+CCl₄) 5 12,73 (s, 1H, COOH), 8,37 (s, 1H, H-11), 8,24 (dd, J=7,7, 6,1 Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,06 (s, 1H, NH), 7,95 (d, J=8,0 Hz, 2H, 6 Ph H-3,5), 7,55-7,39 (m, 3H, H-9, 6 Ph H-2,6), 7,18 (t, J=8,6 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,95 (d, J=8,7 Hz, 1H, H-8), 6,82 (s, 1H, CH). ЖХ-МС (XI), m/z=494 (MH⁺), Розраховано для C₂₃H₁₄BrFN₄O₃: C - 56,00 %; H - 2,86 %; N - 11,36 %. Визначено: C - 56,02 %; H - 2,89 %; N - 11,37 %.

Приклад 2. Загальний метод синтезу 6, 6-дизаміщених 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів.

До суспензії 0.005 моль 3-(2-аміно-3-R₃-4-R₄-5-R₅-6-R₅-11-R₆-феніл)-6R-1,2,4-триазин-5(2H)ону у оцтовій кислоті додають 0.005 моль кетону, суміш кип'ятять протягом 3 годин, розчин охолоджують, осад, що утворився відфільтровують, промивають 15 мл. пропанолу-2 та висушують.

3,6,6-Триметил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.1). Вихід: 81,1 %, Т. пл.: 271-273 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dmsO-d₆+CCl₄) 5 7,95 (d, J=7,5 Hz, 1H, H-11), 7,35 (t, J=7,5 Hz, 1H, H-9), 7,30 (s, 1H, NH), 6,81 (m, 2H, H-8, 9), 2,23 (s, 3H, CH₃), 1,67 (s, 6H, (CH₃)₂). ¹³C ЯМР (100 MHz, DMSO) 8 161,58, 152,42, 150,92, 144,75, 134,16, 126,66, 117,96, 114,86, 112,38, 95,49, 75,74, 26,10, 17,24; ЖХ-МС (XI), m/z=243 (MH⁺), Розраховано для C₁₃H₁₄N₄O: C - 64,45 %; H - 5,82 %; N - 23,13 %. Визначено: C - 64,46 %; H - 5,84 %; N - 23,15 %.

6,6-Диметил-3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.2). Вихід: 93,0 %, Т. пл.: 291-292 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dmsO-d₆+ccl₄) 5 8,18 (d, J=8,0 Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8,00 (d, J=7,8 Hz, 1H, H-11), 7,54-7,20 (m, 4H, H-9, 3 Ph H-3,4,5), 6,84 (m, 2H, H-8, 10), 1,78 (s, 6H, (CH₃)₂). ЖХ-МС (XI), m/z=305 (MH⁺), Розраховано для C₁₈H₁₆N₄O: C - 71,04 %; H - 5,30 %; N - 18,41 %. Визначено: C - 71,09 %; H - 5,33 %; N - 18,44 %.

3-(4-Етоксифеніл)-6,6-диметил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2,3). Вихід: 88,8 %, Т. пл.: 262-263 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dmsO-d₆+ccl₄) 5 8,22 (d, J=8,4 Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,99 (d, J=7,8 Hz, 1H, H-11), 7,42-7,28 (m, 2H, H-9, NH), 6,94 (d, J=8,4 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,88-6,69 (m, J=7,1 Hz, 2H, H-8, 10), 4,11 (dd, J=13,2, 6,4 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1,77 (s, 6H, (CH₃)₂),

1,43 (t, J=6,7 Hz, 3H, OCH₂CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=349 (MH⁺), Розраховано для C₂₀H₂₀N₄O₂: C - 68,95 %; H - 5,79 %; N - 16,08 %. Визначено: C - 68,99 %; H - 5,81 %; N - 16,11 %.

3-(4-Флуорофеніл)-6,6-диметил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.4).

Вихід: 81,5 %, Т. пл.: 268-270 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,29 (t, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,99 (d, J=7,6 Hz, 1H, H-11), 7,42 (s, 1H, NH₂), 7,39 (t, 1H, H-9), 7,21 (t, J=8,4 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,88-6,71 (m, 2H, 3 Ph H-8, 10), 1,77 (s, 6H, (CH₃)₂). ЖХ-МС (XI), m/z=323 (MH⁺), Розраховано для C₁₈H₁₅FN₄O: C - 67,07 %; H - 4,69 %; N - 17,38 %. Визначено: C - 67,11 %; H - 4,71 %; N - 17,39 %.

6,6-Диметил-3-(тіофен-2-іл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.5). Вихід: 98,4 %, Т. пл.: 277-278 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,23 (s, 1H, тіофен H-3), 7,99 (d, J=1,1 Hz, 1H, H-11), 7,67 (d, J=4,4 Hz, 1H, тіофен H-5), 7,42 (s, 1H, NH), 7,38 (t, 1H), 7,17 (t, 1H, тіофен H-4), 6,84 (m, 2H, H-8,10), 1,77 (s, 6H, (CH₃)₂). ЖХ-МС (XI), m/z=311 (MH⁺), Розраховано для C₁₆H₁₄N₄OS: C - 61,92 %; H - 4,55 %; N - 18,05 %. Визначено: C - 61,98 %; H - 4,57 %; N - 18,08 %.

6-Етил-3,6-диметил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.6). Вихід 51,5 %, Т. пл.: 268-269 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 7,93 (d, J=7,7 Hz, 1H, H-11), 7,30 (t, J=7,5 Hz, 1H, H-9), 7,18 (s, 1H, NH), 6,82-6,71 (m, 2H, H-8, 10), 2,22 (s, 3H, 3-CH₃), 2,18 (dd, J=14,0, 7,1 Hz, 1H, CH₂CH₃), 1,79 (dd, J=14,0, 7,1 Hz, 1H, CH₂CH₃), 1,66 (s, 3H, 6-CH₃), 0,92 (t, J=7,0 Hz, 1H, CH₂CH₃). ¹³C ЯМР (100 MHz, DMSO) 8 161,40, 152,86, 150,83, 144,86, 134,05, 126,69, 117,60, 114,56, 111,99, 78,35, 31,16, 24,68, 17,21, 7,74. ЖХ-МС (XI), m/z=256 (MH⁺), Розраховано для C₁₄H₁₆N₄O: C - 65,61 %; H - 6,29 %; N - 21,86 %. Визначено: C - 65,64 %; H - 6,32 %; N - 21,89 %.

6-Етил-6-метил-3-(p-толіл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.7). Вихід: 91,9 %, Т. пл.: 263-266 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,09 (d, J=7,3 Hz, 2H, 3 Ph H-2, 6), 7,98 (d, J=7,6 Hz, 1H, H-11), 7,33 (t, 1H, H-9), 7,28 (s, 1H, NH), 7,22 (d, J=7,4 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,88-6,68 (m, 2H, H-8, H-10), 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,28 (dd, J=13,7, 6,9 Hz, 1H, 6-CH₂CH₃), 1,89 (dd, J=13,8, 6,8 Hz, 1H, 6-CH₂CH₃), 1,76 (s, 3H, 6-CH₃), 0,98 (t, J=6,4 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=333 (MH⁺), Розраховано для C₂₀H₂₀N₄O: C - 72,27 %; H - 6,06 %; N - 16,86 %. Визначено: C - 72,29 %; H - 6,10 %; N - 16,87 %.

6-Етил-3-(4-ізопропілфеніл)-6-метил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.8).

Вихід: 71,7 %, Т. пл.: 268-269 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,10 (d, J=7,9 Hz, 1H, 3 Ph H-2,6), 7,98 (d, J=7,7 Hz, 1H, H-11), 7,33 (t, 1H, H-9), 7,29 (d, 3H, NH, 3 Ph H-3,5), 6,92-6,63 (m, 2H, H-8, 10), 2,96 (dd, J=13,6, 6,8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2,28 (dt, J=13,3, 6,7 Hz, 1H, 6-CH₂CH₃), 1,90 (td, J=13,7, 6,6 Hz, 1H, 6-CH₂CH₃), 1,76 (s, 3H, 6-CH₃), 1,29 (d, J=6,7 Hz, 6H, CH₂CH₃), 0,98 (t, J=7,0 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=361 (MH⁺), Розраховано для C₂₂H₂₄N₄O: C - 73,31 %; H - 6,71 %; N - 15,54 %. Визначено: C - 73,34 %; H - 6,73 %; N - 15,57 %.

3-(3,4-Диметилфеніл)-6-етил-6-метил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.9).

Вихід: 86,1 %, Т. пл.: 268-269 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 7,98 (d, J=7,8 Hz, 1H, H-11), 7,94 (s, 1H 3 Ph H-2), 7,88 (d, J=7,8 Hz, 1H, 3 Ph H-6), 7,33 (t, J=7,5 Hz, 1H, H-9), 7,27 (s, 1H, NH), 7,16 (d, J=7,7 Hz, 1H, 3 Ph H-5), 6,88-6,71 (m, 2H, H-8, 10), 2,34 (s, 3H, 4-CH₃), 2,32 (s, 3H, 3-CH₃), 2,30-2,20 (dd, J=14,0, 6,8 Hz, 1H, 6-CH₂CH₃), 1,89 (dd, J=14,0, 6,8 Hz, 1H, 6-CH₂CH₃), 1,76 (s, 3H, 6-CH₃), 0,98 (t, J=6,9~Hz, 1H, 6-CH₂CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=399~(MH⁺), Розраховано для C₂₁H₂₂N₄O: C - 72,81 %; H - 6,40 %; N - 16,17 %. Визначено: C - 72,84 %; H - 6,41 %; N - 16,18 %.

3-(4-Етоксифеніл)-6-етил-6-метил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.10).

Вихід: 99,2 %, Т. пл.: 235-238 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,20 (d, J=8,0 Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,97 (d, J=7,7 Hz, 1H, H-11), 7,32 (t, J=7,4 Hz, 1H, H-9), 7,26 (s, 1H, NH), 6,91 (d, J=8,0 Hz, 2H, 3 Ph H-3, 5), 6,86-6,70 (m, J=17,0, 8,0 Hz, 2H, H-8, 10), 4,10 (dd, J=12,9, 6,2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2,28 (dd, J=14,1, 7,0 Hz, 1H, 6-CH₂CH₃), 1,87 (dd, J=14,1, 7,0 Hz, 1H, 6-CH₂CH₃), 1,76 (s, 3H, 6-CH₃), 1,43 (X, J=6,3 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0,98 (t, J=6,7 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=363 (MH⁺), Розраховано для C₂₁H₂₂N₄O₂: C - 69,59 %; H - 6,12 %; N - 15,46 %. Визначено: C - 69,62 %; H - 6,15 %; N - 15,49 %.

6-Етил-6-метил-3-(тіофен-2-іл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.11).

Вихід: 86,6 %, Т. пл.: 246-247 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 8,22 (d, J=2,1 Hz, 1H, тіофен H-3), 7,98 (d, J=7,7 Hz, 1H, H-11), 7,59 (d, J=4,5 Hz, 1H, тіофен H-5), 7,32 (m, 2H, H-9, NH), 7,14 (t, 1H, H-4), 6,80 (m, 2H, H-8, H-10), 2,28 (dd, J=14,0, 7,1 Hz, 1H, 6-CH₂CH₃), 1,88 (dd, J=14,0, 7,1 Hz, 1H, 6-CH₂CH₃), 1,76 (s, 3H, 6-CH₃), 0,97 (t, J=6,9 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=325 (MH⁺), Розраховано для C₁₇H₁₆OS: C - 62,94 %; H - 4,97 %; N - 17,27 %. Визначено: C - 62,96 %; H - 4,98 %; N - 17,29 %.

6-Гексил-3,6-диметил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.12). Вихід:

44,9 %, Т. пл.: 143-147 °C ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 7,93 (d, J=7,5 Hz, 1H, H-11), 7,29 (t, J=6,9 Hz, 1H, H-9), 7,17 (s, 1H, NH), 6,84-6,69 (m, 2H, H-8, 10), 2,22 (s, 3H, CH₃), 2,18-2,01 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,85-1,60 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ 6-CH₃), "1,45 1,08 (m, 8H,

CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.85 (t, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO) δ 152,76, 150,82, 144,81, 134,19, 126,67, 126,66, 117,61, 114,56, 111,93, 99,41, 78,05, 38,12, 30,96, 28,54, 25,04, 22,73, 21,93, 17,24, 13,71; ЖХ-МС (XI), m/z=313 (MH⁺), Розраховано для C₁₈H₂₄N₄O: C - 69,20 %; H - 7,74 %; N - 17,93 %. Визначено: C - 69,25 %; H - 7,76 %; N - 17,97 %.

5 6-Гексил-6-метил-3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.13). Вихід: 60,6 %, Т. пл.: 169-190 °С ¹H ЯМР (400 МГц, dms_o_d6+ccl₄) δ 8,17 (d, J=6,9 Hz, 1H, 3 Ph H-2, 6), 7,99 (d, J=7,7 Hz, 1H, H-11), 7,53-7,38 (m, J=15,7 Hz, 3H, H-3, 4, 5), 7,34 (t, J=7,6 Hz, 1H, H-9), 7,29 (s, 1H, NH), 6,89-6,67 (m, 2H, H-8, 10), 2,23 (t, J=12,5 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,83 (t, J=12,5 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,76 (s, - 3H, 6-CH₃), 1,51-1,32 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,24 (s, 6H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,84 (t, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=375 (MH⁺), Розраховано для C₂₃H₂₆N₄O: C - 73,77 %; H - 7,00 %; N - 14,96 %. Визначено: C - 73,80 %; H - 7,04 %; N - 15,01 %.

10 6-Гексил-6-метил-3-(p-толіл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.14). Вихід: 67,9 %, Т. пл.: 173-174 °С ¹H ЯМР (400 МГц, dms_o_d6+ccl₄) δ 8,09 (d, J=7,7 Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,98 (d, J=7,7 Hz, 1H, H-11), 7,33 (t, J=7,5 Hz, 1H, H-9), 7,27 (s, 1H, NH), 7,22 (d, J=7,7 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,88-6,70 (m, J=11,6, 7,9 Hz, 2H, H-8, 9), 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,23 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,87-1,77 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,75 (s, 1H, 6-CH₃), 1,48-1,31 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,24 (s, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,84 (t, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=389 (MH⁺), Розраховано для C₂₄H₂₈N₄O: C - 74,2 %; H - 7,26 %; N - 14,42 %. Визначено: C - 74,23 %; H - 7,30 %; N - 14,45.

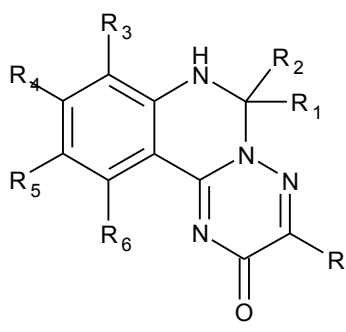
20 3-(4-Флуорфеніл)-6-гексил-6-метил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.15). Вихід: 61,1 %, Т. пл.: 268-269 °С ¹H ЯМР (400 МГц, dms_o_d6+ccl₄) δ 8,34-8,18 (m, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,98 (d, J=1,1 Hz, 1H, H-11), 7,41-7,22 (m, 2H, H-9, NH), 7,16 (t, J=8,2 Hz, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,88-6,71 (m, 2H, H-8, 10), 2,21 (t, J=12,3 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,82 (t, J=12,3 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,76 (s, 3H, 6-CH₃), 1,51-1,32 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,24 (s, 6H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,83 (s, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=393 (MH⁺), Розраховано для C₂₃H₂₅FN₄O: C - 70,39 %; H - 6,42 %; N - 14,28 %. Визначено: C - 70,43 %; H - 6,47 %; N - 14,32 %.

25 6-Гексил-6-метил-3-(тіофен-2-іл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.16). Вихід: 39,8 %, Т. пл.: 170-172 °С ¹H ЯМР (400 МГц, dms_o_d6+ccl₄) δ 8,22 (s, 1H, тіофен H-3), 7,98 (d, J=7,5 Hz, 1H, H-11), 7,59 (d, J=4,3 Hz, 1H, тіофен H-5), 7,33 (m, 1H, H-9), 7,29 (s, 1H, NH), 7,14 (t, 1H, тіофен H-4), 6,86-6,70 (m, 1H, H-8, 10), 2,24 (t, J=12,1 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,82 (t, J=12,3 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,74 (s, 1H, 6-CH₃), 1,50-1,33 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,33-1,09 (m, 6H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,84 (t, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃). ЖХ-МС (XI), m/z=381 (MH⁺), Розраховано для C₂₁H₂₄N₄OS: C - 66,29 %; H - 6,36 %; N - 14,72 %. Визначено: C - 66,32 %; H - 6,39 %; N - 14,74 %.

30 Таким чином, заявлено нові 6-моно- та 6,6-дизаміщені 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они, які можуть бути відтворені в умовах вітчизняних промислових хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання, синтезовані з доступних вихідних реагентів та використані у спрямованому пошуку біологічно активних речовин як перспективних лікарських засобів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

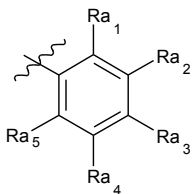
45 6-Моно- та 6,6-дизаміщені 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они формули:



50 в якій

R означає водень, алкіл-, алкеніл-, R₇-фенілалкіл-, R₇-фенілалкеніл-, R₇-феніл, R₈-гетерил;
 R₁, R₂ кожний незалежно один від одного означає водень, алкіл-, алкеніл-, трихлорометил-, карбоксил-, карбоксіалкіл-, алкоксикарбоніл-, R₇-фенілацил-, R₇-фенілалкіл-, R₇-феніл, R₈-гетерил;

5 R₃, R₄, R₅, R₆ кожний незалежно один від одного означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбонільні групи;
 R₇-феніл означає



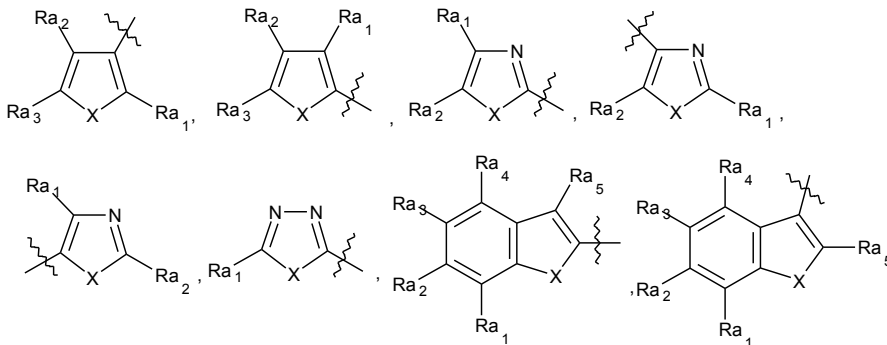
де Ra₁ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

15 Ra₂ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

Ra₃ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

Ra₄ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

20 Ra₅ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл,
 R₈-гетерил означає



де X означає O, N, S;

Ra₁ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

30 Ra₂ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

Ra₃ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

Ra₄ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл;

35 Ra₅ означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл.