



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 114148

(13) C2

(51) МПК

C07D 253/06 (2006.01)

C07D 253/10 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/20 (2006.01)

C07D 495/20 (2006.01)

C07D 497/20 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

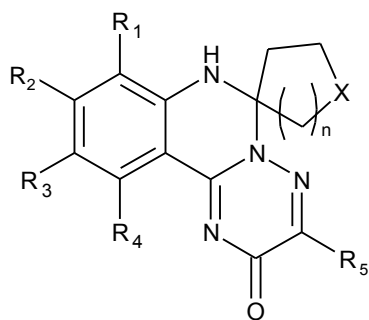
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2016 01084	(72) Винахідник(и): Коваленко Сергій Іванович (UA), Воскобойнік Олексій Юрійович (UA), Коломоєць Олександра Сергіївна (UA), Пальчиков Віталій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 08.02.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.04.2017	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.11.2016, Бюл.№ 21	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2017, Бюл.№ 8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 6 211 189 B1, 03.04.2001 UA 111522 C2; 10.05.2016 UA 111245 C2; 11.04.2016 Synthesis and modification of 2-[8-R1-9-R2-10-R3-3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic acids aimed to the search of effective substances with antibacterial and antifungal activity / I. S. Nosulenko, O. Yu. Voskoboynik, G. G. Berest, S. I. Kovalenko, O. M. Kamysnyi, N. M. Polishchuk // Вісник фармації. – 2015. – № 1. – С. 11–20 Методи синтезу триазинохіназолінів / О. Ю. Воскобойніков, С. І. Коваленко, О.В. Карпенко, Д. Ю. Скорина, Г.Г. Берест, І.С. Носуленко, О.В. Кривошей // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2012. – Т.10, вип. 1 (37). – С. 3–18

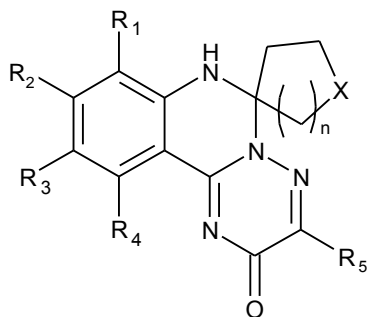
(54) 6-СПІРОКОНДЕНСОВАНІ ПОХІДНІ [1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]ХІНАЗОЛІНУ**(57)** Реферат:

1. Об'єкт винаходу: 6-спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну. 2. Галузь застосування: Хіміко-фармацевтична галузь. 3. Суть винаходу: 6-спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну формули I,

UA 114148 C2



5. Технічний результат: Нові 6-спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну які можуть виявляти широкий спектр біологічної дії, або можуть бути використані як "будівельні блоки" для синтезу невідомих біологічно активних речовин з направленою фармакологічною дією; відтворені в умовах вітчизняних промислових хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання; синтезовані з доступних вихідних реагентів та мають низьку токсичність вихідних речовин та кінцевих продуктів.



Даний винахід належить до технології виробництва гетероциклічних сполук, конкретно до технології виробництва нових заміщених 6-спіроконденсованих похідних [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну, і може бути використаним у тонкому органічному синтезі, хімічній промисловості та спрямованому пошуку біологічно активних речовин як перспективних лікарських засобів.

Незважаючи на той факт, що похідні хіназоліну відносяться до перспективних об'єктів досліджень, спрямованих на пошук біоактивних агентів, їх спіропохідні залишаються порівняно маловідомими. Однією з перших робіт, що присвячена синтезу та перетворенню спіропохідних хіназоліну можна вважати патент Kirchner F.K. та співавторів [Pat. USA 3843654, filed 7,07,1969, published 22,10,1974] в якому серед іншого заявлено метод формування 3'-(піперидин-1-іл)-1'H-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-ону. В роботі Kamal M. El-Shaieb зі співавторами [Z. Naturforsch., 67b, 1144-1150 (2012)] описано можливість формування цілого ряду спіропохідних хіноліну на основі модифікації гідразиду антранілової кислоти. Kamelia M. Amin зі співавторами [Acta Polonicae Pharmaceutica-Drug Research, 70 (4) pp. 687-708, (2013)] опрацювали методи модифікації 3'-аміно-1'H-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-ону та показали перспективність одержаних сполук як інгібіторів PPAR₁-рецепторів. Синтез спірохіназолінів також був описаний Sarita Khandelwal зі співавторами [Current Catalysis, 4, 214-223, (2015)], авторами розроблено методи формування вкрай цікавих з біологічної точки зору сполук, що містять спіроконденсовані хіназоліновий та індольні фрагменти. Особливо цінними для сучасної медичної хімії є розробки Carlo Mustazza та співавторів [Chem. Pharm. Bull. 54(5) 611-622 (2006)], що присвячені синтезу спіроконденсованих похідних [1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолінів, які можуть стати основою інноваційних знеболювальних лікарських засобів.

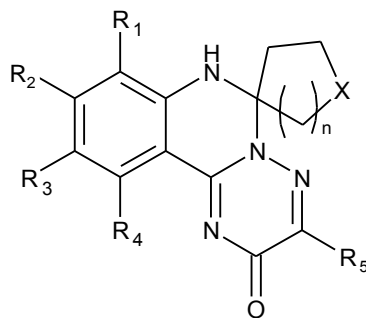
Найбільш близькими до сполук, що заявляються, є аміноспірохіназоліни [Pat. USA 6211189], які отримуються шляхом взаємодії 2-амінобензамідинів з циклічними кетонами.

Спільною суттєвою ознакою прототипу та винаходу, що заявляється є те, що сполуки за прототипом та винаходом можна віднести до спіропохідних хіназоліну.

Прототип, а саме аміноспірохіназоліни, містять в своєму складі хіназоліновий, а не [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліновий фрагмент, що є значною різницею.

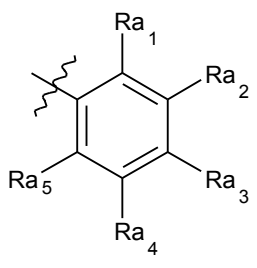
Виходячи із зазначеного, в основу винаходу поставлено задачу створення нових заміщених 6-спіроконденсованих похідних [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну, передусім 8-R-, 9-R₁-, 10-R₂-, 11-R₃- та 3-R₄-заміщених, які можуть бути використані як "будівельні блоки" для синтезу невідомих біологічно активних речовин з направленою фармакологічною дією.

У відповідності з цим у винаході пропонуються нові сполуки - 6-спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну формули I:



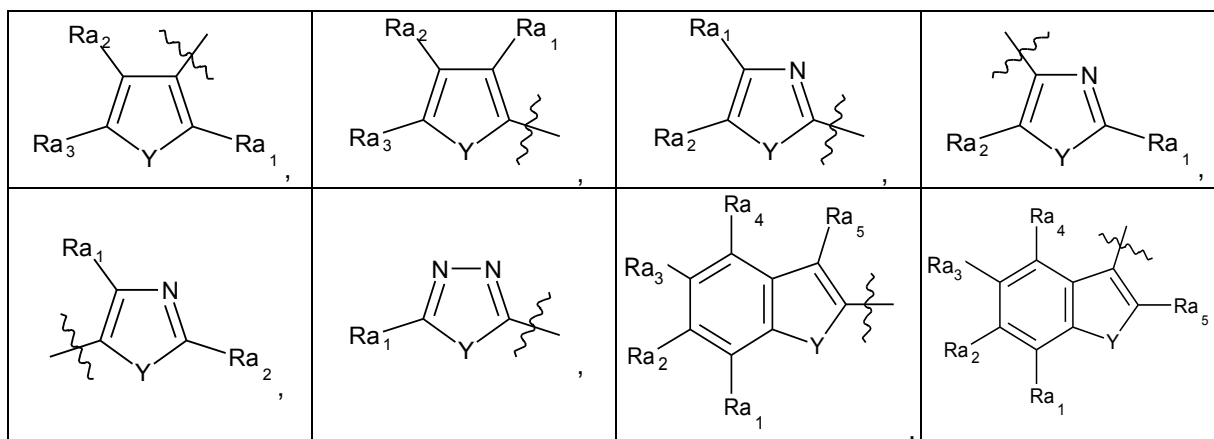
в якій n=0-4, R₁, R₂, R₃, R₄ кожний незалежно один від одного означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл та R₅ означає алкіл-, R₆-феніл, R₇-гетерил, де

R₆-феніл означає



де Ra_1 означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra_2 означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra_3 означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra_4 означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra_5 означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл,

R_7 означає



де Y означає O, NH, S; Ra_1 означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra_2 означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra_3 означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra_4 означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл; Ra_5 означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл.

X означає $CH-R_8$, $N-R_9$, O, S, SO_2 де R_8 , R_9 кожний незалежно один від одного означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу.

Винахід ілюструється прикладами отримання сполук, що заявляються.

Приклад 1

Загальний спосіб одержання заміщених спіроконденсованих похідних [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну

До суспензії 0,003 моль відповідного заміщеного 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-ону у 20 мл оцтової кислоти додають 0,003 моль відповідного циклічного кетону. Суміш кип'ятять протягом 3 годин. Розчинник видаляють у вакуумі, до залишку додають 20 мл метанолу, осад, що утворився, фільтрують та сушать.

3'-Метилспіро[циклобутан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (1). Вихід 86,3 %. Т.пл. 253-254 $^{\circ}C$ 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6+CCl_4$) δ 7,94 (д, $J=7,6$ Гц, 1H, H-11), 7,76 (с, 1H, NH), 7,34 (т, $J=7,4$ Гц, 1H, H-9), 6,87 (д, $J=7,9$ Гц, 1H, H-8), 6,82 (т, $J=7,3$ Гц, 1H, H-10), 2,98-2,83 (м, 2H, циклобутан-2,4), 2,43-2,30 (м, 2H, циклобутан-2',4'), 2,26 (с, 3H, CH_3), 2,09-1,77 (м, 2H, циклобутан-3,3"). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=255. Розраховано для $C_{14}H_{14}N_4O$ C - 66,13 %; H - 5,55 %; N, 22,03 %. Знайдено C - 66,15 %; H - 5,57 %; N - 22,05 %.

3'-Фенілспіро[циклобутан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (2). Вихід 86,3 %. Т.пл. 271-274 $^{\circ}C$ 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6+CCl_4$) δ 8,23 (д, $J=8,5$ Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,99 (д, $J=7,7$ Гц, 1H, H-11), 7,86 (с., 1H, NH), 7,51-7,41 (м, 3H, 3 Ph H-3,4,5), 7,38 (т, $J=7,5$ Гц, 1H, H-9), 6,91 (д, $J=7,6$ Гц, 1H, H-8), 6,86 (т, $J=7,4$ Гц, 1H, H-10), 3,13-3,04 (м, 2H, циклобутан-2,4), 2,52-2,22 (м, 2H, циклобутан-2',6'), 2,13-1,72 (м, 2H, циклобутан-3,3). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=317. Розраховано для $C_{19}H_{16}N_4O$ C - 72,13 %; H - 5,10 %; N-17,71 %. Знайдено C - 72,15 %; H - 5,13 %; N-17,75 %.

3'-(4-Метоксифеніл)спіро[циклобутан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (3) Вихід 86,3 % Т.пл. 282-284 $^{\circ}C$ 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6+CCl_4$) δ 8,27 (д, $J=7,8$ Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,97

(д, J=7,7 Гц, 1H, H-11), 7,82 (с, 1H, NH), 7,36 (т, J=7,4 Гц, 1H, H-9), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H, H-8), 6,85 (т, J=7,4 Гц, 1H, H-10), 3,86 (с., 3H, OCH₃), 3,18-2,88 (м, 2H, циклобутан-2,4), 2,61-2,35 (м, 2H, циклобутан-2",4"), 2,08-1,81 (м, 2H, циклобутан-3,3'). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=347. Розраховано для C₂₀H₁₈N₄O₂: С, 69,35 %; Н - 5,24 %; N - 16,17 %.

5 Знайдено С - 69,37 %; Н - 5,27 %; N-16,19 %.

3'-(4-Флуорфеніл)спіро[циклобутан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (4) Вихід 86,3 % Т.пл. 264-266 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,33 (дд, J=8,3, 5,8 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,98 (д, J=7,7 Гц, 1H, H-11), 7,86 (с, 1H, NH), 7,37 (т, J=7,2 Гц, 1H, H-9), 7,19 (т, J=8,6 Гц, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,90 (д, J=8,1 Гц, 1H, H-8), 6,86 (т, J=7,5 Гц, 1H, H-10), 3,10-3,03 (м, 2H, циклобутан-2,4), 2,48-2,36 (м, 2H, циклобутан-2",6"), 2,15-1,84 (м, 2H, циклобутан-3,3). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=335. Розраховано для C₁₉H₁₅FN₄O С - 68,25 %; Н - 4,52 %; N-16,76 %. Знайдено С - 68,28 %; Н - 4,55 %; N-16,78 %.

15 3'-Метил[спіроциклопентан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (5). Вихід: 74,6 %; Т_{пл} 257-259 °С ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 7,95 (д, J=7,8 Гц, 1H, H-11), 7,39 (с., 1H, NH), 7,35 (т, J=7,7 Гц, 1H, H-9), 6,83 (м, 2H, H-8, 10), 2,44-2,33 (м, 2H, циклопентан-2,5), 2,23 (с, 3H, CH₃), 2,04-1,94 (м, 2H, циклопентан-2,5), 1,80 (дд, J=17,3, 6,7 Гц, 4H, циклопентан-3,4). ¹³C NMR (101 МГц, DMSO) δ 161,59, 152,87, 150,62, 145,28, 133,82, 126,80, 118,09, 115,03, 113,26, 85,63, 37,22, 23,42, 17,28. Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=269 [M+1], 270 [M+2]. Розраховано для: C₁₅H₁₆N₄O: С, 67,15; Н, 6,01; N, 20,88. Знайдено: С - 67,17; Н - 6,00; N - 20,88.

20 3'-(4-Етоксифеніл)-[спіроциклопентан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (6). Вихід: 77,7 %; Т_{пл} 289-292 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,21 (д, J=8,6 Гц, 1H, 3-Ph H-2,6), 7,98 (д, J=7,7 Гц, 1H, H-11), 7,45 (с, 1H, NH), 7,37 (т, J=7,5 Гц, 1H, H-9), 6,94 (д, J=8,5 Гц, 2H, 3-Ph H-3, 5), 6,90-6,78 (м, 2H, H-8, H-10), 4,11 (дд, J=13,5, 6,6 Гц, 2H, OCH₂CH₃), 2,51 м, 2H, циклопентан-2,5), 2,22-2,02 (м, 2H, циклопентан-2,5), 1,94-1,75 (м, 4H, циклопентан-3,4), 1,43 (т, J=6,8 Гц, 3H, OCH₂CH₃); LC-MS, m/z=375 [M+1], 377 [M+3]. Розраховано для: C₂₂H₂₂N₄O₂: С - 70,57; Н - 5,92; N - 14,96. Знайдено: С - 70,55; Н - 5,92; N - 14,98.

25 3'-(4-Флуорофеніл)-[спіроциклопентан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (7). Вихід: 95,16 %; Т_{пл} 281-283 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,37-8,18 (т, J=5,8 Гц, 2H, 3-Ph H-2, 6), 8,01 (д, J=7,6 Гц, 1H, H-11), 7,45 (с., 1H, NH), 7,39 (т, J=7,7 Гц, 1H, H-9), 7,21 (т, J=8,3 Гц, 2H, 3-Ph H-3, 5), 6,87 (м, 2H, H-8, H-10), 2,57-2,52 (м, 2H, (м, 2H, циклопентан-2,5), 2,17-1,99 (м, 2H, (м, 2H, циклопентан-2,5), 1,99-1,74 (м, J=8,3 Гц, 4H, циклопентан-3,4). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=349 [M+1], 350 [M+3]. Розраховано для: C₂₀H₁₇FN₄O: С - 68,95; Н - 4,92; F-5,45; N-16,08. Знайдено: С - 68,96; Н - 4,91; F-5,45; N-16,08.

35 3'-(Тіофен-2-іл)-[спіроциклопентан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (8). Вихід: 87,9 %; Т_{пл} 305-307 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,23 (с, 1H, тіофен-5), 7,99 (д, J=7,4 Гц, 1H, H-11), 7,66 (д, J=3,4 Гц, 1H, тіофен-3), 7,51 (с, 1H, NH), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H, H-9), 7,17 (с, 1H, тіофен-4), 6,94-6,72 (м, 2H, H-8, 10), 2,51 (с, 2H, циклопентан-2,5), 2,07 (д, 2H, циклопентан-2,5), 1,87 (с, 4H, циклопентан-3,4). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=337 [M+1], 339 [M+3]. Розраховано для: C₁₈H₁₆N₄OS: С, 64,26; Н, 4,79; N, 16,65; S, 9,53. Знайдено: С - 64,25; Н - 4,79; N-16,65; S-9,55.

40 3'-Метил-4-третбутил[спіроциклогексан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (9). Вихід: 68,8 %; Т_{пл} 298-300 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 7,95 (д, J=7,7 Гц, 1H, H-11), 7,36 (т, J=7,3 Гц, 1H, H-9), 7,14 (с., 1H, NH), 7,04 (д, J=7,8 Гц, 1H, H-8), 6,83 (т, J=7,2 Гц, 1H, H-10), 2,22 (с., 3H, CH₃), 2,11 (м, 3H, циклогексан-2,4,6), 1,70 (м, 2H, циклогексан-2, 6), 1,50 (дд, J=21,0, 10,9 Гц, 2H, циклогексан-3, 5), 1,10 (дд, J=24,2, 12,7 Гц, 2H, циклогексан-3, 5), 0,90 (с, 9H, C(CH₃)₃). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=339 [M+1], 341 [M+3]. Розраховано для: C₂₀H₂₆N₄O: С - 70,98; Н - 7,74; N - 16,55. Знайдено: С - 70,97; Н - 7,76; N - 16,54.

45 3'-(Метилфеніл)-4-третбутил[спіроциклогексан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (10). Вихід: 93,96 %; Т_{пл} 323-324 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,19 (д, J=7,8 Гц, 2H, 3-Ph H-2, 6), 8,01 (д, J=7,1 Гц, 1H, H-11), 7,52-7,33 (м, 4H, H-9; 3-Ph H-3, 4, 5), 7,26 (с, 1H, NH), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H, H-8), 6,88 (т, J=7,0 Гц, 1H, H-10), 2,20 (м, 3H, циклогексан-2,4,6), 1,74 (м, 2H, циклогексан-2, 6), 1,54 (дд, J=22,4, 10,3 Гц, 2H, циклогексан-3, 5), 1,16 (дд, J=44,2, 19,7 Гц, 1H, циклогексан-3, 5), 0,93 (с, 9H, C(CH₃)₃). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=415 [M+1], 416 [M+2], 417 [M+3]. Розраховано для: C₂₆H₃₀N₄O: С - 75,33; Н - 7,29; N - 13,52. Знайдено: С - 75,35; Н - 7,28; N - 13,51.

55 3'-(Метоксифеніл)-третбутил[спіроциклогексан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (11). Вихід: 80,0 %; Т_{пл} 312-314 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,25 (д, J=8,4 Гц, 1H, 3-Ph H-2,6), 8,01 (д, J=7,9 Гц, 1H, H-11), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1H, H-9), 7,14 (с, 1H, NH), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 1H, H-8), 6,98 (д, J=8,2 Гц, 2H, 3-Ph H-3,5), 6,88 (т, J=7,5 Гц, 1H, H-10), 3,87 (с, 3H, OCH₃), 2,35-2,02 (м, 3H, циклогексан-2,4,6), 1,75 (м, 2H, циклогексан-2, 6), 1,55 (дд, J=22,0, 9,7

Гц, , циклогексан-3, 5), 1,16 (т, 2Н, циклогексан-3, 5), 0,94 (с, 9Н, C(CH₃)₃). Розраховано для: C₂₆H₃₀N₄O₂: С, 72,53; Н, 7,02; N, 13,01. Знайдено: С - 72,55; Н - 7,01; N-13,02.

3'-(Флюорофеніл)-4-третбутил[спіроциклогексан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-фіназолін]-2'(7'Н)-он (12). Вихід: 98,9 % Т_{пл} 303-305 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,37-8,16 (м, 3Н, Н-11; 3-Ph Н-2, 6), 7,47-7,31 (т, J=8,4 Гц, 1Н, Н-9), 7,27 (с, 1Н, NH), 7,20 (м, 3Н, Н-10, 3-Ph Н-3, 5), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 1Н, Н-8), 2,24-1,99 (м, 3Н, циклогексан-2,4,6), 1,74 (м, 2Н, циклогексан-2, 6), 1,54 (дд, J=22,0, 9,7 Гц, циклогексан-3, 5), 1,24-1,06 (т, 2Н, циклогексан-3, 5), 0,93 (с, 9Н, C(CH₃)₃). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=419. Розраховано для C₂₅H₂₇FN₄O: С - 71,75; Н - 6,50; N-13,39. Знайдено: С - 71,78; Н - 6,53; N-13,42.

3'-(Тіофен-2-іл)-4-третбутил[спіроциклогексан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (13). Вихід: 57,5 %; Т_{пл} 291-293 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,22 (с, 1Н, тіофен Н-5), 8,00 (д, J=7,7 Гц, 1Н, Н-11), 7,66 (д, J=4,1 Гц, 1Н, тіофен Н-3), 7,40 (т, 1Н, J=7,9 Гц, Н-9), 7,26 (с, 1Н, NH), 7,17 (т, 1Н, тіофен Н-4), 7,08 (д, J=7,9 Гц, 1Н, Н-8), 6,87 (т, J=7,9 Гц, 1Н, Н-10), 2,34-2,08 (м, 3Н, циклогексан-2,4,6), 1,75 (м, 2Н, циклогексан-2, 6), 1,54 (дд, J=26,3, 14,6 Гц, 2Н, циклогексан-3, 5), 1,22-1,03 (м, 2Н, циклогексан-3, 5), 0,94 (с, 9Н, C(CH₃)₃). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=407 [M+1], 409 [M+3]. Розраховано для: C₂₃H₂₆N₄OS: С - 67,95; Н - 6,45; N-13,78; S-7,89. Знайдено: С - 67,93; Н - 6,46; N-13,78; S-7,89.

10'-Бromo-3'-феніл-4-третбутил[спіроциклогексан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (14). Вихід: 66,3 %; Т_{пл} 288-289 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,19 (д, J=5,9 Гц, 2Н, 3-Ph Н-2, 6), 8,10 (д, J=1,8 Гц, 1Н, Н-11), 7,59-7,30 (м, 5Н, NH; Н-9; 3-Ph Н-3, 4, 5), 7,06 (д, J=8,7 Гц, 1Н, Н-8z), 2,30-1,99 (м, 3Н, циклогексан-2,4,6), 1,74 (м, 2Н, циклогексан-2, 6), 1,52 (дд, J=21,0, 10,9 Гц, 2Н, циклогексан-3, 5), 1,13 (дд, J=24,2, 12,7 Гц, 2Н, циклогексан-3, 5), 0,92 (с, 9Н, C(CH₃)₃). ¹³С NMR (101 МГц, DMSO) δ 160,02, 150,59, 146,74, 143,00, 136,62, 132,59, 129,77, 128,62, 128,37, 127,57, 118,06, 114,64, 109,81, 77,89, 46,27, 33,06, 31,94, 27,36, 22,07; EI-MS m/z (rel. int. %) 279 (5,8), 278 (54,8), 277 (7,5), 276 (57,9), 265 (21,4), 264 (5,0), 263 (21,8), 223 (9,4), 197 (9,9), 116 (10,7), 115 (6,6), 104 (17,1), 103 (47,1), 89 (14,5), 81 (11,2), 79 (10,3), 77 (22,6), 76 (16,2), 69 (18,8), 67 (16,7), 63 (10,9), 57 (100,0), 56 (8,9), 55 (36,5), 54 (9,8), 53 (15,9), 51 (5,3); LC-MS, m/z=481 [M+2], 482 [M+3]. Розраховано для: C₂₅H₂₇BrN₄O: С, 62,63; Н, 5,68; N, 11,69. Знайдено: С - 62,61; Н - 5,69; N - 11,69.

3'-Метилспіро[циклогептан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (15). Вихід 86,3 % Т.пл. 228-229 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 7,93 (д, J=7,8 Гц, 1Н, Н-11), 7,37-7,23 (м, 2Н, Н-9, NH), 6,84 (д, J=8,0 Гц, 1Н, Н-8), 6,77 (т, J=7,4 Гц, 1Н, Н-10), 2,25-1,99 (м, 4Н, циклогептан-2,2',7,7'), 1,79-1,48 (м, 12Н, циклогептан-3,3',4,4',5,5',6,6')... Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=389. Розраховано для C₁₇H₂₀N₄O: С - 68,90 %; Н - 6,80 %; N - 18,90 %. Знайдено: С - 68,93 %; Н - 6,83 %; N - 18,92 %.

3'-(4-Метоксифеніл)спіро[циклогептан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (16) Вихід 86,3 % Т.пл. 243-246 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,23 (д, J=7,7 Гц, 2Н, 3 Ph Н-2,6), 7,96 (д, J=7,5 Гц, 1Н, Н-11), 7,40 (с, 1Н, NH), 7,33 (т, J=7,4 Гц, 1Н, Н-9), 6,94 (д, J=7,6 Гц, 2Н, 3 Ph Н-3,5), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1Н, Н-8), 6,80 (т, J=7,2 Гц, 1Н, Н-10), 2,42-2,06 (м, 4Н, циклогептан-2,2',7,7'), 1,69 (д, 12Н, циклогептан-3,3',4,4',5,5',6,6'). Розраховано для C₂₃H₂₄N₄O₂: С - 71,11 %; Н - 6,23 %; N - 14,42 %. Знайдено: С - 71,14 %; Н - 6,25 %; N - 14,45 %.

3'-(4-Флуорфеніл)спіро[циклогептан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (17) Вихід 86,3 % Т.пл. 242-244 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,29 (дд, J=8,3, 5,8 Гц, 2Н, 3 Ph Н-2,6), 7,97 (д, J=7,6 Гц, 1Н, Н-11), 7,44 (с, 1Н, NH), 7,35 (т, J=7,3 Гц, 1Н, Н-9), 7,16 (т, J=8,6 Гц, 2Н, 3 Ph Н-3,5), 6,87 (д, J=8,1 Гц, 1Н, Н-8), 6,81 (т, J=7,5 Гц, 1Н, Н-10), 2,42-2,06 (м, 4Н, циклогептан-2,2',7,7'), 1,69 (д, 8Н, циклогептан-3,3', 4,4', 5,5', 6,6'). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=377. Розраховано для C₂₂H₂₁FN₄O: С - 70,20 %; Н - 5,62 %; N - 14,88 %. Знайдено: С - 70,23 %; Н - 5,65 %; N - 14,91 %.

1-Метил-3'-феніл[спіропіперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (18). Вихід: 74,7 %; Т_{пл} 269-271 °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,21 (д, J=8,0 Гц, 2Н, 3-Ph Н-2,6), 8,02 (д, J=7,7 Гц, 1Н, Н-11), 7,54-7,37 (м, 3Н, 3-Ph Н-3, 5), 7,28 (с, 1Н, NH), 7,07 (д, J=7,8 Гц, 1Н, Н-8), 6,89 (т, J=7,8 Гц, 1Н, Н-10), 2,71 (уш.с, 2Н, піперидин-2, 6), 2,51 (уш.с, 2Н, піперидин-2, 6), 2,29 (с, 3Н, NCH₃), 2,08 (д, J=7,3 Гц, 2Н, піперидин-3, 5), 1,92 (уш.с, 2Н, піперидин-3, 5). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=360 [M+1], 362 [M+3]. Розраховано для: C₂₁H₂₁N₅O: С - 70,17; Н - 5,89; N-19,48. Знайдено: С - 70,15; Н - 5,89; N-19,49.

1-Метил-3'-(4-метилфеніл)-[спіропіперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (19). Вихід: 98,0 %; Т_{пл} °С; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,12 (д, J=7,8 Гц, 2Н, 3-Ph Н-2, 6), 8,01 (д, J=7,5 Гц, 1Н, Н-11), 7,39 (т, J=7,1 Гц, 1Н, Н-9), 7,24 (м, 3Н, 3-Ph Н-3, 5; NH), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 1Н, Н-8), 6,88 (т, J=7,4 Гц, 1Н, Н-10), 2,70 (м, 2Н, піперидин-2, 6), 2,47 (м, 2Н, піперидин-2,6), 2,43 (с, 3Н, CH₃), 2,29 (с, 3Н, NCH₃), 2,07 (м, 2Н, піперидин-3,5), 1,91 (м, піперидин-3,5).

Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=374 [$M+1$], 376 [$M+3$]. Розраховано для: $C_{22}H_{23}N_5O$: C - 70,76; H - 6,21; N - 18,75. Знайдено: C - 70,75; H - 6,22; N - 18,75.

1-Метил-3'-(4-етилфеніл)-[спіропіперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (20). Вихід: 95,1 %; $T_{пл}$ 269-270 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6+CCl_4$ δ 8,14 (д, J=7,9 Гц, 2H, 3-Ph H-2, 6), 8,02 (д, J=7,7 Гц, 1H, H-11), 7,41 (т, J=7,4 Гц, 1H, H-9), 7,27 (м, 3H, 3-Ph H-3, 5; NH), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H, H-8), 6,89 (т, J=7,4 Гц, 1H, H-10), 2,81-2,65 (м, 4H, CH_2CH_3 , піперидин-2, 6), 2,51 (уш.с, 2H, піперидин-2, 6), 2,31 (с, 3H, NCH_3), 2,08 (м, 1H, піперидин-3, 5), 1,92 (с, 2H, піперидин-3, 5), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H, CH_2CH_3). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=389. Розраховано для: $C_{23}H_{25}N_5O$: C - 71,29; H - 6,50; N-18,07. Знайдено: C - 71,26; H - 6,52; N-18,08.

1-Метил-3'-(4-метоксифеніл)-[спіропіперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (21). Вихід: 94,55 %; $T_{пл}$ 270-272 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6+CCl_4$ δ 8,25 (д, J=8,6 Гц, 2H, 3-Ph H-2, 6), 8,01 (д, J=7,4 Гц, 1H, H-11), 7,40 (т, J=6,9 Гц, 1H, H-9), 7,23 (с, 1H, NH), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 2H, H-8), 6,97 (д, J=8,7 Гц, 2H, 3-Ph H-3,5), 6,89 (т, J=7,3 Гц, 1H, H-10), 3,86 (с, 3H, CH_3), 2,73 (уш.с, 2H, піперидин-2, 6), 2,51 (уш.с, 2H, піперидин-2, 6), 2,31 (с, 3H, NCH_3), 2,09 (м, 1H, піперидин-3, 5), 1,92 (уш.с, 2H, піперидин-3, 5). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=390 [$M+1$], 392 [$M+3$]. Розраховано для: $C_{22}H_{23}N_5O_2$: C - 67,85; H - 5,95; N - 17,98. Знайдено: C - 67,86; H - 5,95; N - 17,97.

1-Метил-3'-(4-етоксифеніл)-[спіропіперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (22). Вихід: 99,1 %; $T_{пл}$ 276-278 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6+CCl_4$ δ 8,25 (д, J=8,0 Гц, 2H, 3-Ph H-2, 6), 8,01 (д, J=6,9 Гц, 1H, H-11), 7,42 (т, J=7,3 Гц, 1H, H-9), 7,34 (с, 1H, NH), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H, H-8), 7,02-6,79 (м, 3H, 3-Ph H-3, 5; H-9), 4,12 (q, 2H, OCH_2CH_3), 2,67 (уш.с, 2H, піперидин-2, 6), 2,51 (уш.с, 2H, піперидин-2, 6), 2,35 (с, 3H, NCH_3), 2,11 (м, 1H, піперидин-3, 5), 1,92 (а, 2H, піперидин-3, 5), 1,43 (т, 3H, OCH_2CH_3). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=404. Розраховано для: $C_{23}H_{25}N_5O_2$: C - 68,47; H - 6,25; N - 17,36. Знайдено: C - 68,48; H - 6,25; N - 17,35.

1-Метил-3'-(4-флюорофеніл)-[спіропіперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (23). Вихід: 88,26 %; $T_{пл}$ 260-262 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6+CCl_4$ δ 8,32 (т, J=5,8 Гц, 2H, 3-Ph H-2, 6), 8,03 (д, J=7,7 Гц, 1H, H-11), 7,42 (т, J=7,4 Гц, 1H, H-9), 7,29-7,16 (м, 3H, NH; 3-Ph H-3, 5), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H, H-8), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H, H-10), 2,74 (уш.с, 2H, піперидин-2, 6), 2,55 (уш.с, 2H, піперидин-2, 6), 2,32 (с, 3H, NCH_3), 2,09 (м, 1H, піперидин-3, 5), 1,92 (с, 2H, піперидин-3, 5). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=378. Розраховано для: $C_{21}H_{20}FN_5O$: C, 66,83; H - 5,34; N-18,56. Знайдено: C - 66,85; H - 5,34; N-18,55.

1-Метил-3'-феніл-10'-бромо[спіропіперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (24). Вихід: 86,6 %; $T_{пл}$ 270-272 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6+CCl_4$ δ 8,21 (д, J=7,8 Гц, 2H, 3-Ph H-2, 6), 8,11 (с, 1H, H-11), 7,56-7,33 (м, 5H, H-9; NH; 3-Ph H-3,4,5), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 1H, H-8), 2,73 (уш.с, 2H, піперидин-2, 6), 2,51 (уш.с, 2H, піперидин-2, 6), 2,30 (с, 3H, NCH_3), 2,14-1,99 (с, 2H, піперидин-3, 5), 1,92 (с, 2H, піперидин-3, 5); LC-MS, m/z =440 [$M+2$], 442 [$M+4$]. Розраховано для: $C_{21}H_{20}BrN_5O$: C - 57,54; H - 4,60; N - 15,98; Знайдено: C - 57,53; H - 4,60; N - 15,99.

1-Метил-3'-(флуорофеніл)-10'-бромо[спіропіперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (25). Вихід: %; $T_{пл}$ 280-281 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6+CCl_4$ δ 8,32 (т, J=5,8 Гц, 2H, 3-Ph H-2, 6), 8,09 (с, 1H, H-11), 7,59 (уш.с, 1H, NH), 7,53 (д, J=6,5 Гц, 1H, H-9), 7,22 (т, J=7,3 Гц, 2H, 3-Ph H-3, 5), 7,08 (д, J=6,9 Гц, 1H, H-8), 2,82 (уш.с, 2H, піперидин-2, 6), 2,55 (уш.с, 2H, піперидин-2, 6), 2,38 (с, 3H, NCH_3), 2,11 (м, 1H, піперидин-3, 5), 1,92 (с, 2H, піперидин-3, 5). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=458, 459 [$M+3$]. Розраховано для: $C_{21}H_{19}BrFN_5O$: C - 55,27; H - 4,20; N-15,35. Знайдено: C - 71,25; H - 6,53; N-18,09.

9'-Флуор-1-метил-3'-фенілспіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (26). Вихід 30,0 % Т.пл. 270-272 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6+CCl_4$ δ 8,18 (д, J=5,4 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,10-7,98 (м, 1H, H-11), 7,50 (с, 1H, NH), 7,45-7,34 (м, 3H, 3 Ph H-3,4,5), 6,79 (д, J=9,7 Гц, 1H, H-8), 6,59 (т, J=7,6 Гц, 1H, H-10), 2,74-2,66 (м, J=6,0 Гц, 2H, піперидин H-2,6), 2,56-2,51 (м, 2H, піперидин H-2,6), 2,27 (с, 3H, $N-CH_3$), 2,12-1,99 (м, 2H, піперидин H-3,5), 1,92-1,85 (м, 2H, піперидин H-3,5). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=378. Розраховано для $C_{21}H_{20}FN_5O$: C - 66,83 %; H - 5,34 %; N - 18,56 %. Знайдено: C - 66,87 %; H - 5,36 %; N - 18,59 %.

9'-Флуор-3'-(4-метоксифеніл)-1-метилспіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (27). Вихід 90,0 % Т.пл. 279-281 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6+CCl_4$ δ 8,22 (д, J=8,7 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,08-7,94 (м, 1H, H-11), 7,46 (с, 1H, NH), 6,92 (д, J=8,6 Гц, 1H, 3 Ph H-3,5), 6,78 (д, J=11,9 Гц, 1H, H-8), 6,59 (т, J=7,6 Гц, 1H, H-10), 3,84 (с, 3H, OCH_3), 2,79-2,66 (м, 2H, піперидин-2,6), 2,59-2,49 (м, 2H, піперидин-2,6), 2,28 (с, 3H, $N-CH_3$), 2,12-1,99 (м, 2H, піперидин-3,5), 1,94-1,83 (м, 2H, піперидин-3,5). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=408. Розраховано для $C_{21}H_{20}FN_5O$: C - 64,85 %; H - 5,44 %; N - 17,19 % Знайдено: C - 64,87 %; H - 5,46 %; N - 17,21 %.

9',10'-дифлуоро-3'-(4-флуорофеніл)-1-метилспіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (28) Вихід 37,1 % Т.пл. 226-228 °C; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6+CCl_4$ δ 8,29

- (дд, $J=7,7$, 6,0 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,87 (т, $J=9,6$ Гц, 1H, H-11), 7,43 (с, 1H, NH), 7,16 (т, $J=8,5$ Гц, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,99 (дд, $J=9,6$, 5,1 Гц, 1H, H-8), 2,78-2,63 (м, $J=6,9$ Гц, 2H, піперидин-2,6), 2,46-2,36 (м, 2H, піперидин-2,6), 2,28 (с, 3H, CH_3), 2,15-1,97 (м, $J=9,7$ Гц, 2H, , піперидин-3,5), 1,96-1,81 (м, 1H, піперидин-3,5). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=414. Розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$: C - 61,01 %; H - 4,39 %; N - 16,94 %. Знайдено: C - 61,03 %; H - 4,41 %; N - 16,97 %.
- 5 10'-Хлоро-3'-(4-метоксифеніл)-1-метилспіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (29) Вихід 72,5 % Т.пл. 266-269 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-D}_6+\text{CCl}_4$) δ 8,23 (д, $J=8,0$ Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,94 (с, 1H, H-11), 7,49-7,20 (м, 2H, H-9, NH), 7,06 (д, $J=8,5$ Гц, 1H, H-8), 6,92 (д, $J=8,0$ Гц, 2H, 3 Ph H-3,5), 3,84 (с, 3H, OCH_3), 2,78-2,66 (м, 2H, піперидин-2,6), 2,56-2,42 (м, 2H, піперидин-2,6), 2,27 (с, 3H, N- CH_3), 2,11-1,96 (м, 2H, піперидин-3,5), 1,96-1,83 (м, 2H, піперидин-3,5). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=424. Розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2$: C - 62,34 %; H - 5,23 %; N - 16,52 %. Знайдено: C - 62,39 %; H - 5,27 %; N - 16,54 %.
- 10 1-Бензил-3'-фенілспіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (30) Вихід 86,3 % Т.пл. 256-258 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-D}_6+\text{CCl}_4$) δ 8,17 (д, $J=3,8$ Гц, 1H, 3Ph H-2, 6), 8,01 (д, $J=7,6$ Гц, 1H, H-11), 7,43 (м, 3H, 3 Ph H-3,4,5), 7,40-7,34 (т, 1H, $J=8,0$ Гц, H-9), 7,32-7,13 (м, 6H, NCH_2Ph , NH), 7,05 (д, $J=8,0$ Гц, 1H, H-8), 6,87 (т, $J=7,3$ Гц, 1H, H-10), 3,55 (с, 2H, NCH_2Ph), 2,84-2,71 (м, 2H, піперидин H-2,6), 2,52 (м, 2H, піперидин H-2,6), 2,08 (м, 2H, піперидин H-3,5), 1,89 (м, 1H, піперидин H-3,5).; X Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=436. Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$: C - 74,46 %; H - 5,79 %; N - 16,08 %. Знайдено: C - 74,48 %; H - 5,81 %; N - 16,10 %.
- 20 3'-Феніл-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (31) Вихід 92,4 % Т.пл. >300 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-D}_6+\text{CCl}_4$) δ 8,18 (д, $J=8,4$ Гц, 2H, 3 Ph H-2, 6), 8,02 (д, $J=7,8$ Гц, 1H, H-11), 7,55-7,29 (м, 4H, H-9, 3 Ph H-3,4,5), 7,04 (д, $J=8,1$ Гц, 1H, H-8), 6,88 (т, $J=7,5$ Гц, 1H, H-10), 3,90-3,80 (м, 2H, піран-2,2'',6,6''), 2,56-2,51 (м, 2H, піран-3, 5), 1,99-1,99 (м, 2H, піран-3'',5'). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=426. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$: C - 56,48 %; H - 4,03 %; N-13,17 %. Знайдено C - 56,51 %; H - 4,05 %; N-13,19 %.
- 25 9'-Флуор-3'-феніл-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (32) Вихід 91,5 % Т.пл. 323-326 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-D}_6+\text{CCl}_4$) δ 8,17 (д, $J=5,3$ Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,07 (дд, $J=7,9$, 6,9 Гц, 1H, H-11), 7,74 (с, 2H, NH), 7,48-7,35 (м, 3H, 3 Ph H-3,5), 6,78 (д, $J=10,4$ Гц, 1H, H-8), 6,62 (т, $J=7,6$ Гц, 1H, H-10), 4,00-3,66 (м, 4H, піран-2,2'',4,4''), 2,55-2,49 (м, 2H, піран-3,5), 2,15-1,89 (м, 2H, піран-3'',5').; X Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=365. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$: C - 65,93 %; H - 4,70 %; N - 15,38 %. Знайдено: C - 65,95 %; H - 4,71 %; N - 15,39 %.
- 30 9'-Флуор-3'-(4-метоксифеніл)-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (33) Вихід 93,1 % Т.пл. >300 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-D}_6+\text{CCl}_4$) δ 8,21 (д, $J=8,0$ Гц, 2H, 3 Ph H-2, 6), 8,05 (дд, $J=8,1$, 6,9 Гц, 1H, H-11), 7,70 (с, 1H, NH), 6,93 (д, $J=8,4$ Гц, 2H, 3 Ph H 3,5), 6,77 (д, $J=9,5$ Гц, 1H, H-8), 6,66-6,56 (м, 1H, H-10), 4,00-3,69 (м, 7H, піран-2,2'',6,6, OCH_3), 2,52 (м, 2H, піран-3, 5), 2,02 (д, $J=12,0$ Hz, піран-3'',5'). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=395. Розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$: C - 63,95 %; H - 4,86 %; N - 14,21 %. Знайдено: C - 63,97 %; H - 4,89 %; N - 14,23 %.
- 35 10'-Хлор-3'-феніл-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (34) Вихід 95,5 % Т.пл. 309-312 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-D}_6+\text{CCl}_4$) δ 8,18 (д, $J=5,0$ Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,97 (с, 1H, H-11), 7,64 (с, 1H, NH), 7,53-7,39 (м, 3H, 3 Ph H-3, 4, 5), 7,36 (д, $J=8,5$ Гц, 1H, H-9), 7,06 (д, $J=8,9$ Гц, 1H, H-8), 3,94-3,71 (м, 4H, піран-2,2'',6,6''), 2,52 (м, 2H, піран-3,5), 2,03 (д, $J=13,3$ Гц, 2H, піран-3'',5'). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=382. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$: C - 63,08 %; H - 4,50 %; N - 14,71 %. Знайдено: C - 63,08 %; H - 4,50 %; N - 14,71 %.
- 45 10'-Хлор-3'-(4-метоксифеніл)-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (35) Вихід 66,5 % Т.пл. 289-292 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-D}_6+\text{CCl}_4$) δ 8,22 (д, $J=8,4$ Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,96 (с, 1H, H-11), 7,60 (с, 1H, NH), 7,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H, H-9), 7,06 (д, $J=8,6$ Гц, 1H, H-8), 6,94 (д, $J=8,4$ Гц, 2H, 3 Ph H-3,5), 3,97-3,68 (м, 7H, піран-2,2'',6,6'' OCH_3), 2,58-2,48 (м, 2H, піран-H-3,5), 2,02 (д, $J=13,1$ Гц, 2H, піран-3'',5'). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=382. Розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3$: C - 61,39 %; H - 4,66 %; N - 13,64 %. Знайдено: C - 61,41 %; H - 4,69 %; N - 13,65 %.
- 50 10'-Бром-3'-феніл-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (36) Вихід 92,5 % Т.пл. >300 °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-D}_6+\text{CCl}_4$) δ 8,18 (д, $J=8,3$ Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,11 (с, 1H, H-11), 7,65 (с, 1H, NH), 7,56-7,20 (м, 4H, H-9, 3 Ph H-3,5), 7,01 (д, $J=8,6$ Гц, 1H, H-8), 3,99-3,56 (м, 4H, піран-2,2'',6,6''), 2,56-2,51 (м, 2H, піран-3, 5), 2,07-1,98 (м, 2H, піран-3'',5'). Хромато-мас-спектр (m/z ($M+1^+$))=426. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$: C - 56,48 %; H - 4,03 %; N - 13,17 %. Знайдено: C - 56,51 %; H - 4,05 %; N - 13,19 %.
- 55

10'-Бром-3'-(4-метоксифеніл)-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (37) Вихід 84,9 % Т.пл. 285-288 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,22 (д, J=8,6 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,09 (с, 1H, H-11), 7,62 (с, 1H, NH), 7,46 (д, J=7,6 Гц, 1H, H-9), 7,00 (д, J=7,6 Гц, 1H, H-8), 6,93 (д, J=8,6 Гц, 2H, 3 Ph H-3,5), 3,91-3,68 (м, 4H, піран-2,2'',6,6''), 2,54-2,51 (м, 2H, піран-3, 5), 2,02 (д, J=12,9 Гц, 2H, піран-3'',5'). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=456. Розраховано для C₂₁H₁₉BrN₄O₃: C - 55,40 %; H - 4,21 %; N - 12,31 %, Знайдено: C - 55,43 %; H - 4,23 %; N-12,34 %.

3'-Феніл-4,5-дигідро-2H-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (38) Вихід 81,6 % Т.пл. 263-265 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,17 (д, J=4,9 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,03 (д, J=7,6 Гц, 1H, H-11), 7,66 (с, 1H, NH), 7,44-7,34 (м, 4H, H-9, 3 Ph H-3,5), 6,95 (д, J=7,9 Гц, 1H, H-8), 6,88 (т, J=7,9 Гц, 1H, H-9), 3,51 (д, J=11,6 Гц, 1H, тіофен-2), 3,13 (д, J=11,2 Гц, 1H, тіофен-2''), 3,10-2,92 (м, 2H, тіофен-5,5''), 2,62-2,41 (м, 2H, тіофен-4,4''). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=349. Розраховано для C₁₉H₁₆N₄O₃: C - 65,50 %; H - 4,63 %; N - 16,08 %; S-9,20 %, Знайдено C - 65,50 %; H - 4,63 %; N - 16,08 %; S-9,20 %.

3'-(4-Флуорфеніл)-4,5-дигідро-2H-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (39) Вихід 76,4 % Т.пл. 245-247 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,36-8,20 (м, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,02 (д, J=7,6 Гц, 1H, H-11), 7,66 (с, 1H, NH), 7,38 (т, J=7,1 Гц, 1H, H-9), 7,16 (т, J=8,5 Гц, 2H, 3Ph H-3,5), 6,95 (д, J=8,0 Гц, 1H, H-8), 6,88 (т, J=7,2 Гц, 1H, H-10), 3,50 (д, J=11,5 Гц, 1H, тіофен-2), 3,14 (д, J=11,6 Гц, 1H, тіофен-2''), 3,11-2,82 (м, 4H, тіофен-5,5'), 2,64-2,28 (м, 6H, тіофен-4,4''). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=367. Розраховано для C₁₉H₁₅FN₄O₃: C - 62,28 %; H - 4,13 %; N - 15,29 %; S-8,75 % Знайдено C - 62,31 %; H - 4,15 %; N - 15,31 %; S-8,76 %.

3'-(4-Метоксифеніл)-8'-метил-4,5-дигідро-2H-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (40) Вихід 56,1 % Т.пл. 3240-243 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,23 (д, J=7,9 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,92 (д, J=7,7 Гц, 1H, H-11), 7,26 (д, J=6,7 Гц, 1H, H-9), 6,93 (д, J=8,0 Гц, 2H, 3 Ph H-3,5), 6,86 (т, J=7,4 Гц, 1H, H-10), 6,64 (с, 1H, NH), 3,84 (с, 3H, ?-CH₃), 3,51 (д, J=11,7 Гц, 1H, тіофен-2), 3,24 (д, J=11,6 Гц, 1H, тіофен-2''), 3,16-3,04 (м, J=15,9, 7,3 Гц, 1H, тіофен-5), 2,94-2,76 (м, J=12,8, 6,5 Гц, 1H, тіофен-5''), 2,68-2,50 (м, J=16,7, 10,2 Гц, 1H, тіофен-4,4'), 2,27 (с, 3H, 8-CH₃). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=393. Розраховано для C₂₁H₂₀N₄O₂S C - 64,27 %; H - 5,14 %; N - 14,28 %; S-8,17 %. Знайдено C - 64,29 %; H - 5,16 %; N - 14,31 %; S-8,19 %.

9'-Флуор-3'-феніл-4,5-дигідро-2H-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (41) Вихід 89,2 % Т.пл. 293-296 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,16 (д, J=5,5 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,11-8,01 (м, 1H, H-11), 7,93 (с, 1H, NH), 7,43 (м, 3H, 3 Ph H-3,4,5), 6,69 (д, J=9,8 Гц, 1H, H-8), 6,62 (т, J=8,2 Гц, 1H, H-10), 3,54 (д, J=11,5 Гц, 1H, тіофен-2), 3,12 (д, J=11,5 Гц, 1H, тіофен-2), 3,09-2,84 (м, 2H, тіофен-5,5''), 2,65-2,29 (м, 2H, тіофен-4,4''). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=367. Розраховано для C₁₉H₁₅FN₄O₃ C - 62,28 %; H - 4,13 %. N - 15,29 %; S-8,75 % Знайдено C - 62,33 %; H - 4,16 %; N - 15,32 %; S-8,75 %.

9'-Флуор-3'-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідро-2H-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (42) Вихід 92,6 % Т.пл. >300 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,21 (д, J=8,4 Гц, 2H, 3-Ph H-2,6), 8,07 (дд, J=7,8, 6,5 Гц, 1H, H-11), 7,86 (с, 1H, NH), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 2H, 3Ph H-3,5), 6,69 (д, J=10,3 Гц, 1H, H-8), 6,61 (т, J=7,6 Гц, 1H, H-10), 3,85 (с, 3H, OCH₃), 3,55 (д, J=11,7 Гц, 1H, тіофен-2), 3,12 (д, J=11,9 Гц, 1H, тіофен-2''), 3,09-2,87 (м, 2H, тіофен-5,5''), 2,45 (м, 2H, тіофен-4,4''). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=397. Розраховано для C₂₀H₁₇FN₄O₂S C - 60,59 %; H - 4,32 %; N - 14,13 %; S-8,09 %. Знайдено C - 60,61 %; H - 4,36 %; N - 14,15 %; S-8,13 %.

10'-Хлоро-3'-феніл-4,5-дигідро-2H-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (43) Вихід 87,1 % Т.пл. 298-300 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,17 (д, J=6,5 Гц, 1H, 3 Ph H-2,6), 7,97 (с, 1H, H-11), 7,84 (с, 1H, NH), 7,47-7,40 (м, 3H, 3 Ph H-3,4,5), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1H, H-9), 6,98 (д, J=8,7 Гц, 1H, H-10), 3,52 (д, J=11,9 Гц, 1H, тіофен-2), 3,12 (д, J=11,9 Гц, 1H, тіофен-2''), 3,09-2,80 (м, 2H, тіофен-5,5''), 2,48 (м, 2H, тіофен-4,4''). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=384. Розраховано для C₁₉H₁₅ClN₄O₃ C - 59,61 %; H - 3,95 %; N - 14,63 %; S-8,37 % Знайдено C - 59,63 %; H - 3,97 %; N - 14,66 %; S-8,40 %.

10'-Хлор-3'-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідро-2H-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (44) Вихід 77,5 % Т.пл. 250-253 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆+CCl₄) δ 8,21 (д, J=8,0 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 7,96 (с, 1H, H-11), 7,80 (с, 1H, NH), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 1H, H-9), 7,09-6,87 (м, 3H, H-8, 3 Ph H-3,5), 3,84 (с, 3H, OCH₃), 3,51 (д, J=11,6 Гц, 1H, тіофен-2), 3,11 (д, J=11,7 Гц, 1H, тіофен-2''), 3,02-2,67 (м, 2H, тіофен-5,5''), 2,52 (с, 3H, тіофен-4,4'). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=414. Розраховано для C₂₀H₁₇ClN₄O₂S C - 58,18 %; H - 4,15 %; N - 13,57 %; S-7,76 %. Знайдено C - 58,21 %; H - 4,17 %; N - 13,59 %; S-7,79 %.

- 3'-Феніл-4,5-дигідро-2Н-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-діоксид (45). Вихід 56,1 % Т.пл. 266-269 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,25 (д, J=5,3 Гц, 1H, 3 Ph H-2,6), 8,04 (д, J=7,5 Гц, 1H, H-11), 7,97 (с, 1H, NH), 7,49-7,41 (м, 4H, H-9, 3 Ph H-3, 4, 5), 7,04-6,84 (м, J=7,7 Гц, 2H, H-8, 10), 4,24 (д, J=14,9 Гц, 1H, тіофен-2), 3,50 (д, J=15,0 Гц, 1H, тіофен-2"), 3,47-3,34 (м, 2H, тіофен-5,5"), 3,30-3,03 (м, 1H, тіофен-4), 2,74-2,55 (м, 1H, тіофен-4"). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=381. Розраховано для $C_{19}H_{16}N_4O_3S$ С - 59,99 %; Н - 4,24 %; N - 14,73 %; S, 8,43 %. Знайдено С - 60,03 %; Н - 4,27 %; N - 14,77 %; S-8,45 %.
- 3'-(4-Флуорфеніл)-4,5-дигідро-2Н-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-адіоксид (46) Вихід 48,5 % Т.пл. 247-250 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,47-8,30 (м, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,03 (д, J=7,6 Гц, 1H, H-11), 7,97 (с, 1H, NH), 7,42 (т, J=7,5 Гц, 1H, H-9), 7,17 (т, J=8,4 Гц, 2H, 3 Ph H-3,5), 7,00-6,86 (м, 2H, H-8, 10), 4,24 (д, J=14,6 Гц, 1H, тіофен-2), 3,51 (д, J=14,5 Гц, 1H, тіофен-2"), 3,47-3,30 (м, 2H, тіофен-5,5"), 3,26-3,08 (м, 1H, тіофен-4), 2,63-2,54 (м, 1H, тіофен-4"). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=399. Розраховано для $C_{19}H_{15}FN_4O_3S$ С - 57,28 %; Н - 3,80 %; N - 14,06 %; S-8,05 %. Знайдено С - 57,33 %; Н - 3,85 %; N - 14,11 %; S-8,07 %.
- 3'-(4-Метоксифеніл)-8'-метил-4,5-дигідро-2Н-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-діоксид (47) Вихід 44,0 % Т.пл. 270-272 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,33 (д, J=8,5 Гц, 1H, 3 Ph H-2,6), 7,94 (д, J=7,4 Гц, 1H, H-11), 7,30 (д, J=7,3 Гц, 1H, H-9), 7,00 (с, 1H, NH), 6,98-6,73 (м, 3H, H-10, 3 Ph H-3, 5), 4,15 (д, J=14,7 Гц, 1H, тіофен-2), 3,85 (с, 3H, OCH_3), 3,78 (д, J=14,7 Гц, 1H, , тіофен-2"), 3,57-3,24 (м, 2H, , тіофен-5,5"), 3,21-3,04 (м, 1H, тіофен-4), 2,77-2,60 (м, 1H, тіо-фен-4"), 2,28 (с, 3H). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=425. Розраховано для $C_{21}H_{20}N_4O_4S$ С - 59,42 %; Н - 4,75 %; N - 13,20 %; S-7,55 % Знайдено, С 59,45 %; Н, 4,78 %; N, 13,23 %; S, 7,57 %.
- 9'-Флуор-3'-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідро-2Н-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-діоксид (48) Вихід 57,6 % Т.пл. 247-250 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,29 (д, J=8,6 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,22 (с, 1H, NH), 8,15-7,96 (м, 1H, H-11), 6,95 (д, J=8,5 Гц, 1H, 3 Ph H-3,5), 6,82-6,55 (м, 2H, H-8, H-10), 4,26 (д, J=14,1 Гц, 1H, тіофен-2), 3,85 (с, 1H, , OCH_3), 3,50 (д, J=14,2 Гц, 1H, тіофен-2'), 3,47-3,33 (м, 2H, тіофен-5,5'), 3,33-3,12 (м, 1H, тіофен-4), 2,77-2,60 (м, 1H, тіофен-4"). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=429. Розраховано для $C_{20}H_{17}FN_4O_4S$ С-56,07 %; Н - 4,00 %; N - 13,08 %; S-7,48 %. Знайдено С - 56,10 %; Н - 4,03 %; N - 13,11 %; S-7,51 %.
- 10'-Хлор-3'-феніл-4,5-дигідро-2Н-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-діоксид (49) Вихід 33,8 % Т.пл. 247-249 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,25 (д, J=6,3 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,15 (с, 1H, H-11), 7,97 (с, 1H, NH), 7,51-7,42 (м, 3H, 3 Ph H-3,4,5), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 1H, H-9), 6,94 (д, J=8,6 Гц, 1H, H-8), 4,26 (д, J=14,6 Гц, 1H, тіофен-2), 3,49 (д, J=14,6 Гц, 1H, тіофен-2'), 3,46-3,33 (м, 1H, тіофен-5), 3,32-3,09 (м, 1H, тіофен-5"), 2,72-2,53 (м, 2H, тіофен-4,4"). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=416. Розраховано для $C_{19}H_{15}ClN_4O_3S$ С, 55,01 %; Н, 3,64 %; N, 13,51 %; S, 7,73 %. Знайдено С, 55,03 %; Н, 3,67 %; N, 13,53 %; S, 7,75 %.
- 10'-Хлор-3'-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідро-2Н-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-діоксид (50) Вихід 59,9 % Т.пл. 260-263 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,30 (д, J=8,2 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,12 (с, 1H, H-11), 7,96 (с, 1H, NH), 7,37 (д, J=8,5 Гц, 1H, H-9), 7,02-6,76 (м, 3H, H-8, 3 Ph H-3,5), 4,25 (д, J=14,0 Гц, 1H, тіофен-2), 3,85 (с, 1H, OCH_3), 3,49 (д, J=13,9 Гц, 1H, тіофен-2), 3,46-3,33 (м, J=15,9, 6,7 Гц, 1H, тіофен-5,5'), 3,28-3,15 (м, J=13,9, 5,5 Гц, 1H, тіофен-4), 2,69-2,55 (м, 1H, тіофен-4"). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=446. Розраховано для $C_{20}H_{17}ClN_4O_4S$ С, 54,00 %; Н - 3,85 %; N - 12,59 %; S-7,21 %. Знайдено С, 54,03 %; Н, 3,87 %; N, 12,61 %; S, 7,23 %.
- 3'-Феніл-5,6-дигідро-2Н, 4Н-спіро[тіопіран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (51) Вихід 91,8 % Т.пл. 274-276 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,18 (д, J=5,3 Гц, 2H, 3 Ph H-2, 6), 8,00 (д, J=7,7 Гц, 1H, H-11), 7,52-129 (м, 5H, H-9, 3 Ph H-3, 4, 5, NH), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H, H-8), 6,86 (т, J=7,2 Гц, 1H, H-10), 3,38 (д, J=13,4 Гц, 1H, тіопіран-2), 2,92 (д, J=13,2 Гц, 1H, тіопіран-2"), 2,78-2,59 (м, 1H, тіопіран-6), 2,55-2,05 (м, 5H, тіопіран-4,4",5,5",6"). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=363. Розраховано для $C_{20}H_{18}N_4OS$ С - 66,28 %; Н - 5,01 %; N - 15,46 %; S-8,85 %. Знайдено С - 66,30 %; Н - 5,03 %; N - 15,49 %; S-8,87 %.
- 9'-Флуор-3'-феніл-5,6-дигідро-2Н, 4Н-спіро[тіопіран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (52) Вихід 82,4 % Т.пл. 295-297 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,17 (д, J=6,5 Гц, 2H, 3 Ph H-2,6), 8,12-7,95 (м, 1H, H-11), 7,69 (с, 1H, NH), 7,44 (с, 3H, 3 Ph H-3, 4, 5), 6,98 (д, J=10,5 Гц, 1H, H-8), 6,59 (т, J=8,6 Гц, 1H, H-10), 3,42 (д, J=13,2 Гц, 1H, тіопіран-2), 2,92 (д, J=13,2 Гц, 1H, тіопіран-2"), 2,74-2,62 (м, 1H, тіопіран-6), 2,54-2,07 (м, 7H, тіопіран-4,4",5,5",6"). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=381. Розраховано для $C_{20}H_{17}FN_4OS$ С - 63,14 %; Н - 4,50 %; N - 14,73 %; S-8,43 %. Знайдено С - 63,16 %; Н - 4,53 %; N - 14,75 %; S-8,46 %.

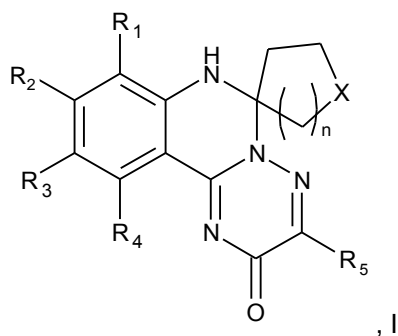
- 9'-Флуор-3'-(4-метоксифеніл)-5,6-дигідро-2Н, 4Н-спіро[тіопіран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (53) Вихід 71,5 % Т.пл. >300 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,21 (д, J=8,3 Гц, 2Н, 3 Ph Н-2,6), 8,09-7,98 (м, 1Н, Н-11), 7,64 (с, 1Н, NH), 7,03-6,84 (м, 3Н, 3 Ph Н-3,5, Н-8), 6,68-6,46 (м, 1Н, Н-10), 3,43 (д, J=13,6 Гц, 1Н, тіопіран-2), 2,90 (д, J=13,7 Гц, 2Н, тіопіран-2"), 2,73-2,10 (м, 6Н, тіопіран-4,4",5,5",6,6"). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=411. Розраховано для $C_{21}H_{19}FN_4O_2S$ С, 61,45 %; Н - 4,67 %; N - 13,65 %; S-7,81 %. Знайдено С - 61,45 %; Н - 4,67 %; N - 13,65 %; S-7,81 %.
- 10'-Хлоро-3'-феніл-5,6-дигідро-2Н, 4Н-спіро[тіопірано-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (54) Вихід 89,0 % Т.пл. >300 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,18 (д, J=5,6 Гц, 2Н, 3 Ph Н-2,6), 7,95 (с, 1Н, Н-11), 7,58 (с, 1Н, NH), 7,50-7,39 (м, 3Н, 3 Ph Н-3,4,5), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 1Н, Н-9), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 1Н, Н-8), 3,38 (д, J=13,2 Гц, 1Н, тіопіран-2), 2,92 (д, J=15,7 Гц, 1Н, тіопіран-2"), 2,76-2,05 (м, 6Н, тіопіран-4,4",5,5",6,6"). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=398. Розраховано для $C_{20}H_{17}ClN_4OS$ С - 60,53 %; Н - 4,32 %; N - 14,12 %; S-8,08 %. Знайдено С - 60,55 %; Н - 4,34 %; N - 14,14 %; S-8,11 %.
- 15 3'-Феніл-5,6-дигідро-2Н, 4Н-спіро[тіопіран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-діоксид (55) Вихід 91,8 % Т.пл. 296-299 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,25 (д, J=5,1 Гц, 2Н, 3 Ph Н-2,6), 8,05 (д, J=7,7 Гц, 1Н, Н-11), 7,46 (м, 4Н, Н-9, 3-Ph Н-3,4,5), 7,14 (с, 1Н, NH), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 1Н, Н-8), 6,96 (т, J=7,3 Гц, 1Н, Н-10), 3,97 (д, J=13,9 Гц, 1Н, тіопіран-2), 3,53 (д, J=15,4 Гц, 1Н, тіопіран-2'), 3,50-3,35 (м, 1Н, тіопіран-6), 3,23-2,91 (м, 1Н, тіопіран-6'), 2,90-2,63 (м, 20 1Н, тіопіран-4), 2,34 (м, 1Н, тіопіран-4',5,5'). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=495. Розраховано для $C_{20}H_{18}N_4O_3S$. С - 60,90 %; Н - 4,60 %; N - 14,20 %; S-8,13 %. Знайдено С - 60,93 %; Н - 4,64 %; N - 14,26 %; S-8,14 %.
- 25 3'-(4-Флуорфеніл)-5,6-дигідро-2Н, 4Н-спіро[тіопіран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-діоксид (56) Вихід 97,1 % Т.пл. 241-244 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,45-8,22 (м, 2Н, 3 Ph Н-2,6), 8,03 (д, J=7,5 Гц, 1Н, Н-11), 7,45 (т, J=7,2 Гц, 1Н, Н-9), 7,18 (т, J=7,9 Гц, 2Н, 3 Ph Н-3,5), 7,12 (с, 1Н, NH), 7,05 (д, J=7,9 Гц, 1Н, Н-8), 6,95 (т, J=12 Гц, 1Н, Н-10), 3,99 (д, J=13,8 Гц, 1Н, тіопіран-2), 3,53 (д, J=13,4 Гц, 1Н, тіопіран-2), 3,45 (м, 1Н, Н тіопіран-6, 3,12 (м, 1Н, тіопіран-6), 2,71 (м, 1Н, тіопіран-4), 2,43-2,18 (м, 3Н, тіопіран-4,5,5'). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=413. Розраховано для $C_{20}H_{17}FN_4O_3S$ С, 58,24 %; Н - 4,15 %; N - 13,58 %; S-7,77 %.
- 30 Знайдено С - 58,26 %; Н - 4,17 %; N - 13,62 %; S-7,79 %.
- 35 9'-Флуор-3'-феніл-5,6-дигідро-2Н, 4Н-спіро[тіопіран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-діоксид (57) Вихід 72,3 % Т.пл. >300 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,23 (д, J=5,9 Гц, 1Н, 3 Ph Н-2,6), 8,17-7,98 (м, 1Н, Н-11), 7,67-7,30 (м, 4Н, 3 Ph Н-3, 4, 5), 6,85 (д, J=9,2 Гц, 1Н, Н-8), 6,68 (т, J=8,5 Гц, 1Н, Н-10z), 3,91 (д, J=13,9 Гц, 1Н, тіопіран-2), 3,52 (д, J=14,8 Гц, 1Н, тіопіран-2'), 3,48-3,34 (м, 1Н, тіопіран-6), 3,11 (д, J=14,9 Гц, 1Н, тіопіран-6'), 2,79 (т, J=13,6 Гц, 1Н, тіопіран-4), 2,44-2,32 (м, J=15,4 Гц, 1Н, тіопіран-4'), 2,28 (д, J=12,4 Гц, 1Н, тіопіран-5,5'). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=413. Розраховано для $C_{20}H_{17}FN_4O_3S$ С - 58,24 %; Н - 4,15 %; N - 13,58 %; S-7,77 % Знайдено С - 58,26 %; Н - 4,17 %; N - 13,60 %; S-7,79 %.
- 40 9'-Флуор-3'-(4-метоксифеніл)-5,6-дигідро-2Н, 4Н-спіро[тіопіран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-діоксид (58) Вихід 87,4 % Т.пл. 298-300 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,28 (д, J=8,3 Гц, 2Н, 3 Ph Н-2,6), 8,13-7,99 (м, 1Н, Н-11), 7,41 (с, 1Н, NH), 6,94 (д, J=8,3 Гц, 2Н, 3 Ph Н-3,5), 6,85 (д, J=9,2 Гц, 1Н, Н-8), 6,67 (т, J=8,6 Гц, 1Н, Н-10), 3,92 (д, J=14,2 Гц, 1Н, тіопіран-2), 3,85 (с, 1Н, OCH_3), 3,51 (д, J=15,7 Гц, 1Н, тіопіран-2'), 3,48-3,34 (м, 1Н, тіопіран-6), 3,11 (д, J=14,6 Гц, 1Н, тіопіран-6"), 2,77 (т, J=10,8 Гц, 1Н, тіопіран-4), 2,38 (д, J=12,6 Гц, 1Н, тіопіран-4'), 2,27 (м, 2Н, тіопіран-5,5"). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=443. Розраховано для $C_{21}H_{19}FN_4O_4S$ С - 57,01 %; Н - 4,33 %; N-12,66 %; S-7,25 % Знайдено С - 57,03 %; Н - 4,34 %; N-12,68 %; S-7,28 %.
- 45 10'-Хлоро-3'-феніл-5,6-дигідро-2Н, 4Н-спіро[тіопіран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-діоксид (59) Вихід 91,7 % Т.пл. 295-300 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,24 (д, J=5,9 Гц, 2Н, 3 Ph Н-2,6), 7,98 (с, 1Н, Н-11), 7,50-7,39 (м, 4Н, 3 Ph Н-3,5, Н-9), 7,36 (с, 1Н, NH), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 1Н, Н-8), 3,90 (д, J=14,0 Гц, 1Н, тіопіран-2), 3,53 (д, J=14,0 Гц, 1Н, тіопіран-2'), 3,49-3,35 (м, 1Н, тіопіран-6), 3,10 (д, J=11,4 Гц, 1Н, тіопіран-6), 2,79 (т, J=11,6 Гц, 1Н, тіопіран-4), 2,43-2,15 (м, 3Н, тіопіран-4",5,5"). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=430. Розраховано для $C_{20}H_{17}ClN_4O_3S$ С - 56,01 %; Н - 4,00 %; N - 13,06 %; S-7,48 % Знайдено С - 56,03 %; Н - 4,03 %; N - 13,09 %; S-7,51 %.
- 55 10'-Хлоро-3'-(4-метоксифеніл)-5,6-дигідро-2Н, 4Н-спіро[тіопірано-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-діоксид (60). Вихід 78,4 % Т.пл. 294-296 °С ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6 + CCl_4) δ 8,29 (д, J=8,5 Гц, 2Н, 3 Ph Н-2,6), 7,96 (с, 1Н, Н-11), 7,39 (д, J=8,7 Гц, 1Н, Н-9), 7,31 (с, 1Н, NH), 7,10 (д, J=8,7 Гц, 1Н, Н-8), 6,94 (д, J=8,6 Гц, 2Н, 3 Ph Н-3,5), 3,91 (д, J=13,9 Гц, 1Н, тіопіран-2), 3,85 (с, 3Н, OCH_3), 3,52 (д, J=14,6 Гц, 1Н, тіопіран-2'), 3,45 (т, J=11,5 Гц, 1Н, тіопіран-
- 60

6), 3,10 (д, J=14,0 Гц, 1H, тіопіран-6'), 2,77 (т, J=12,3 Гц, 1H, тіопіран-4), 2,43-2,16 (м, 1H, тіопіран-4',5,5'). Хромато-мас-спектр (m/z (M+1⁺))=460. Розраховано для C₂₁H₁₉ClN₄O₄S C-54,96 %; H - 4,17 %; N-12,21 %; S-6,99 %, Знайдено C - 54,96 %; H - 4,17 %; N-12,21 %; S-6,99 %.

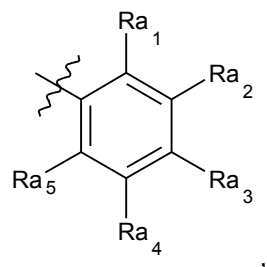
Таким чином, заявлені нові 6-спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну, які можуть виявляти широкий спектр біологічної дії або можуть бути використані як "будівельні блоки" для синтезу невідомих біологічно активних речовин з направленою фармакологічною дією; відтворені в умовах вітчизняних промислових хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання; синтезовані з доступних вихідних реагентів та мають низьку токсичність вихідних речовин та кінцевих продуктів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

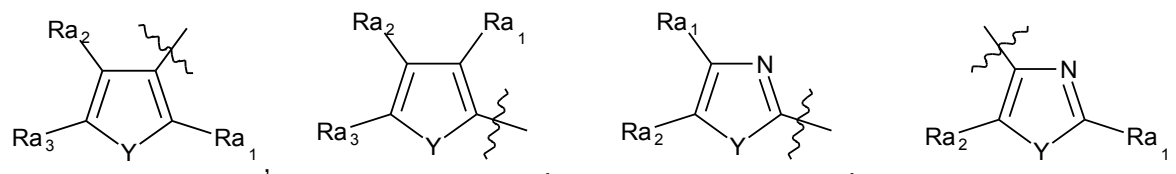
Спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну формули I:

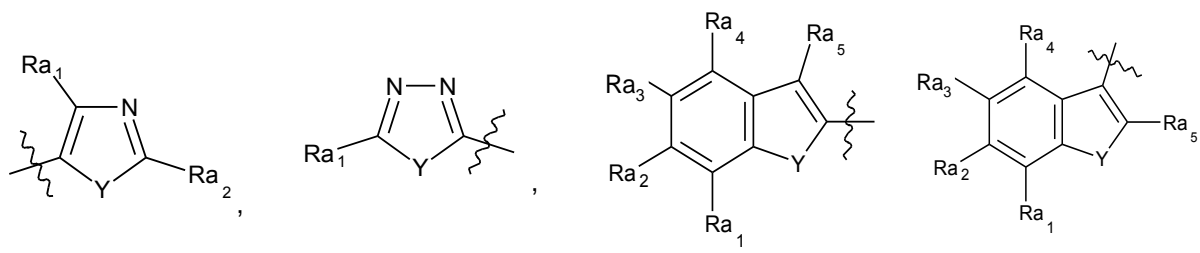


в якій n=0-4,
R₁, R₂, R₃, R₄ кожний незалежно один від одного означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміно- та алкіламіногрупи, алкоксикарбоніл або гідроксикарбоніл та
R₅ означає алкіл-, R₆-феніл, R₇-гетерил, де
R₆-феніл означає



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,
R₇-гетерил означає





де Y означає O, NH, S;

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

5 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;

10 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,

X означає CH-R₈, N-R₉, O, S, SO₂, де R₈, R₉ кожний незалежно один від одного означає водень, алкіл, феніл, алкоксигрупу.

15

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601