



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97586 (13) C2

(51) МПК

C07D 253/06 (2006.01)

C07D 253/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) (3-R-8-R1-9-R2-10-R3-11-R4-2-ОКСО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]-ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ)АЛКІЛКАРБОНОВІ
КИСЛОТИ

1

2

(21) а201013450

(22) 12.11.2010

(24) 27.02.2012

(46) 27.02.2012, Бюл. № 4, 2012 р.

(72) КОВАЛЕНКО СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ, СТЕПАНЮК
ГЕОРГІЙ ІВАНОВИЧ, СКОРИНА ДМИТРО ЮРІ-
ЙОВИЧ, ВОСКОБОЙНІК ОЛЕКСІЙ ЮРІЙОВИЧ,
ШЕЛЕСТ ОЛЕКСАНДР ГРИГОРОВИЧ, БЕРЕСТ
ГАЛИНА ГРИГОРІВНА, НОСУЛЕНКО ІННА СТЕ-
ПАНІВНА, ГРИБ ВІКТОРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА,
ТОМАШЕВСЬКИЙ АНАТОЛІЙ ВІТАЛІЙОВИЧ(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, КОВАЛЕНКО СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ

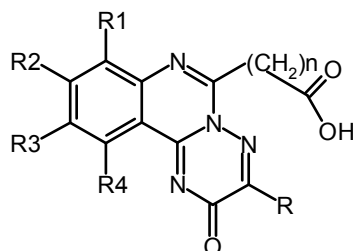
(56) US 3 919 219

US 3 919 220

US 3 922 274

UA 90982 C2

UA 96186 C2

Yehia A. Ibrahim etc. "Synthesis and rearrangement
of triazinoquinazolines" // Indian Journal of Chemistry,
1994 - v.33B, - p.881-882M.A.Bodawy etc. "Synthesis and structure of as-
triazinoquina-zolines" // J.Org.Chem., 1990 - v.55,
p.344-347(57) (3-R-8-R1-9-R2-10-R3-11-R4-2-оксо-2Н-
[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонова
кислота формули I

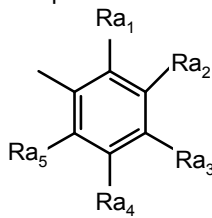
(I)

в якій n означає 2, 3;

R означає алкіл, арилалкіл, R5-феніл, тієніл;

R1, R2, R3, R4, кожний незалежно один від одного,
означають гідроген, алкіл, алкокси, галоген, гідро-
кси, нітро, аміно та алкіламіно, де:

R5-феніл означає:



де

Ra1 означає гідроген, алкіл, алкокси, галоген;

Ra2 означає гідроген, алкіл, алкокси, галоген;

Ra3 означає гідроген, алкіл, алкокси, галоген;

Ra4 означає гідроген, алкіл, алкокси, галоген;

Ra5 означає гідроген, алкіл, алкокси, галоген.

Даний винахід стосується хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема нових похідних (3-R-8-R1-9-R2-10-R3-11-R4-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, які можуть бути використані як вихідні реагенти для синтезу біологічно активних речовин з наведеною фармакологічною дією.

6-Моно- та дизаміщені 2-R-3,4,6,7-тетрагідро-2Н-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназоліни та методи їх одержання описані в Pat. 3919219 USA, C07D 253/08.

6-Pyridyl-tetrahydro-1,2,4-

triazinoquinazolines / Trepanier D.L., Sunder S.; The Dow Chemical Company; заявл. 04.11.74; опубл. 11.11.75 // Chem. Abstr. - 1975. - Vol. 84. - 121906; Pat. 3919216 USA, C07D 253/08. 6-(Alkyl)-3,4,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazinoquinazolines / Trepanier D.L., Sunder S.; The Dow Chemical Company; заявл. 04.11.74; опубл. 11.11.75 // Chem. Abstr. - 1975. - Vol. 84. - 121903; Pat. 3919220 USA, C07D 253/08. 6-(Phenyl and substituted phenyl)tetrahydro-1,2,4-triazinoquinazolines / Trepanier D.L., Sunder S.; The Dow Chemical Company; заявл. 04.11.1974; опубл. 11.11.1975 // Chem. Abstr. - 1975. - Vol. 84. -

(13) C2

(11) 97586

(19) UA

121907; Pat. 3922274 USA, C07D 253/08. Dihydro-1,2,4-triazinoquinazolines / Trepanier D. L., Sunder S.; The Dow Chemical Company; заявл. 04.11.74; опубл. 11.11.75 // Chem. Abstr. - 1975. - Vol. 84. - 59592. Зазначені методи одержання 6-заміщених триазинохіназолінів зводяться до взаємодії 1-R-3-(2'-амінофеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-[1,2,4]триазинів з аліфатичними, ароматичними та гетероциклічними альдегідами або кетонами в етанолі або бензені за кімнатної температури протягом 6-18 годин. Іншим підходом до отримання зазначених сполук є взаємодія 1-алкіл-3-(2'-амінофеніл)-1,4,5,6-тетрагідро[1,2,4]триазинів з хлорангідрідами ароматичних кислот у хлористому метилени за наявності триетиламіну за кімнатної температури протягом 6 годин. Таким способом були синтезовані аміді, які в процесі гетероциклізації поліфосфорною кислотою утворювали відповідні 6-арил-2-алкіл-3,4-дигідро-2R-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназоліни. Проте використання вищезазначених вихідних сполук і умови проведення реакції приводять до 6-заміщених [1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолінів, а не до їх структурних аналогів - 6-заміщених 2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінів.

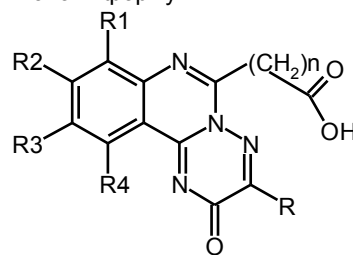
Найбільш близькими до сполук, що заявляються, є 3-R-6-R'-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они та їх похідні [Патент України на винахід №90982 МПК C07D 487/04 (2006.01); 3-R-6-R'-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они та їх похідні // С.І. Коваленко, Г.І. Степанюк, Г.Г. Берест, О.Ю. Воскобойник, Р. С. Синяк, О.А. Ходаківський, Л.І. Маринич, В.Ю. Бабій, Н.І. Чорноіван (UA). - Заявл. 18.09.2009; Опубл. 10.06.2010. - Бюл. №11.], які отримуються шляхом взаємодії відповідних заміщених 3-(2-амінофеніл)-6-R-2R'-[1,2,4]триазин-5-онів з натрію (калію) ксантогенатом у спиртах (етанол, пропанол-2) або сірководнем у присутності калію гідроксиду в етанолі при кип'ятінні протягом 4-х годин. В подальшому проміжні сполуки, а саме калійні (натрієві) солі 4-R-6-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, автори модифікували до відповідних 6-R1-тіо-3-R-2R'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів шляхом алкілювання в спиртовому або спиртово-водному середовищі.

Спільною суттєвою ознакою прототипу та винаходу, що заявляється, є те, що сполуки за прототипом та винаходом належать до 6-заміщених 3-R-2-оксо-2R-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінів. Проте прототип, а саме 3-R-6-R'-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они та їх похідні, у положенні 6 (шість) містять 6-тіо- або 6-тіозаміщену групу, а не карбоксилальну групу. Перевагою пропонованого синтезу (3-R-8-R1-9-R2-10-R3-11-R4-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот є малостадійність (проводиться в одну стадію), викорис-

тання доступних реагентів (янтарний та глутаровий ангідрид, оцтова кислота) та відсутність складних методів очистки.

Виходячи із зазначеного, в основу винаходу поставлено задачу створення нових (3-R-8-R1-9-R2-10-R3-11-R4-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, які можуть бути використані як вихідні реагенти для синтезу біологічно активних речовин з направленою фармакологічною дією.

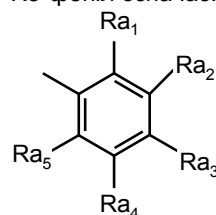
Згідно з цим у винаході пропонуються нові сполуки - (3-R-8-R1-9-R2-10-11-R4-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти формули I



(I)

в якій n означає 2, 3; R означає алкіл, аралкіл, R5-феніл, тієніл; R1, R1, R3, R4, кожний незалежно один від одного, означають гідроген, алкіл, алкокси, галоген, гідрокси, нітро, аміно та алкіламіно, де:

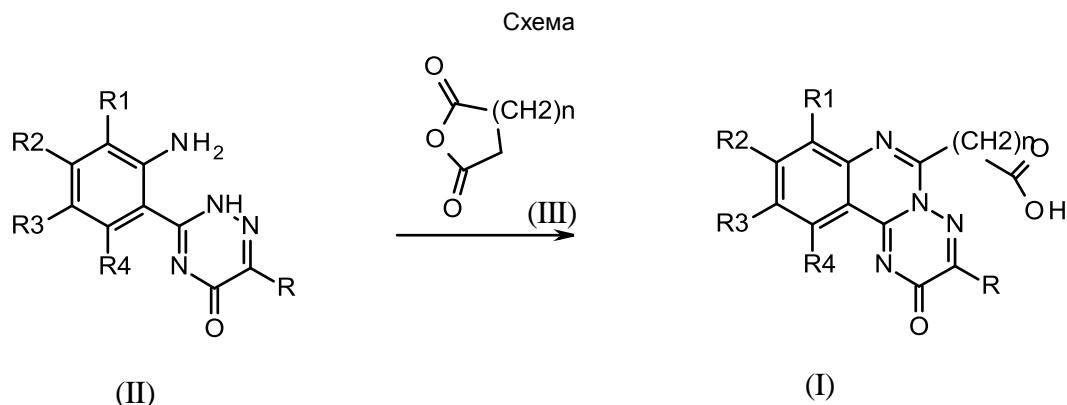
R5-феніл означає:



де Ra1 означає гідроген, алкіл, алкокси, галоген; Ra2 означає гідроген, алкіл, алкокси, галоген; Ra3 означає гідроген, алкіл, алкокси, галоген; Ra4 означає гідроген, алкіл, алкокси, галоген; Ra5 означає гідроген, алкіл, алкокси, галоген.

Винахід ілюструється загальними схемами та загальними способами одержання сполук, що заявляються.

Загальний спосіб одержання (3-R-8-R1-9-R2-10-R3-11-R4-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот (I) проводиться за методиками (схема), які полягають у взаємодії відповідних заміщених 3-(2-амінофеніл)-6-R-2H-[1,2,4]триазин-5-онів (II) з ангідридами (III) янтарної (сукцинатної, приклад 1) або глутарової (приклад 2) кислот у висококиплячих розчинниках (діоксан, ДМФА, оцтова кислота тощо) при кип'ятінні протягом 1-4 години.



Приклад 1

До розчину 0,01 М відповідного 6-R-3-(2-амінофеніл)-[1,2,4]-триазин-5-ону (II) в 15 мл діоксану (ДМФА або льодяної оцтової кислоти) додають 1,1 г (0,011 М) янтарного (сукцинатного) ангідриду і кип'яють протягом 1-4 годин. Розчинник видаляють у вакуумі, додають метанол, збовтують, осад фільтрують, промивають на фільтрі 10 мл діетилового ефіру і сушать. За необхідності кристалізують з відповідного розчинника (оцтова кислота, діоксан, ДМФА, суміш ДМФА-вода, діоксан-вода тощо).

(3-Метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (Ia). Вихід 95,7 %, Т.пл. 234-236 °С. ІЧ (см⁻¹): 3106; 3003; 2922; 2859; 2779; 2677; 2601; 1702; 1660; 1625; 1592; 1568; 1510; 1464; 1421; 1408; 1359; 1335; 1286; 1273; 1259; 1222; 1204; 1181; 1155; 1129; 1104; 1081; 1036; 1018; 1005; 984; 967; 944; 873; 846; 777; 705; 689; 677; 668; 622. ¹Н ЯМР: δ=2,37 (с, 3Н, CH₃), 2,83 (т, 2Н, J=6,8, CH₂CH₂COOH), 3,38 (т, 2Н, J=6,8, CH₂CH₂COOH), 7,69 (т, 1Н, J=8,1, H-9), 7,76 (д, 1Н, J=8,1, H-8), 7,95 (т, 1Н, J=8,1, H-10), 8,46 (д, 1Н, J=8,1, H-11), 12,28 (с, 1Н, COOH). ¹³С ЯМР: δ=18,34 (CH₃), 28,26 (CH₂CH₂COOH), 30,27 (CH₂CH₂COOH), 119,93 (11a-С), 125,79 (8-С), 127,71 (11-С), 128,73 (10-С), 135,69 (9-С), 142,22 (3-С), 143,79 (11b-С), 152,28 (6-С), 153,34 (7a-С), 154,97 (2-С), 173,67 (COOH). EI-МС, m/z (I_{rel}, %) = 284 (M⁺, 1,3), 244 (5,2), 243 (20,7), 225 (2,7), 199 (19,0), 198 (100,0), 17,1 (10,6), 170 (5,1), 155 (18,3), 143 (11,4), 129 (7,2), 118 (6,4), 102 (12,1), 90 (8,7), 76 (6,6), 75 (9,6). PX-МС, m/z = 286 ([M+2]⁺), 285 (MH⁺). Емпірична формула C₁₈H₁₂N₄O₃: С 59,15; Н 4,25; N 19,71. Знайдено: С, 59,16; Н, 4,26; N, 19,71.

(3-Бензил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (Ib). Вихід 66,3 %, Т. пл. 194-196 °С. ІЧ (см⁻¹): 2910; 2710; 2619; 2550; 1713; 1634; 1606; 1592; 1568; 1494; 1475; 1454; 1441; 1425; 1349; 1334; 1295; 1268; 1247; 1227; 1178; 1158; 1102; 1076; 1029; 1003; 975; 917; 890; 873; 893; 829; 773; 748; 735; 697; 670; 657; 627; 605. ¹Н ЯМР: δ=2,76 (т, 2Н, J=7,0, CH₂CH₂COOH), 3,31 (т, 2Н, J=7,0, CH₂CH₂COOH),

4,10 (с, 2Н, CH₂), 7,23 (т, 1Н, J=7,6, H-4'), 7,31 (т, 2Н, J=7,6, H-3', 5'), 7,38 (д, 2Н, J=7,5, H-2', 6'), 7,69 (т, 1Н, J=8,1, H-9), 7,77 (д, 1Н, J=8,1, H-8), 7,95 (т, 1Н, J=8,1, H-10), 8,48 (д, 1Н, J=8,1, H-11), 12,25 (с, 1Н, COOH). EI-МС, m/z (I_{rel}, %) = 361 ([M+1]⁺, 5,3), 360 (M⁺, 22,0), 243 (4,7), 225 (2,8), 199 (23,0), 198 (100,0), 197 (11,5), 171 (20,5), 170 (6,6), 156 (7,6), 155 (51,6), 145 (6,3), 143 (19,3), 129 (17,0), 118 (12,9), 117 (19,7), 116 (24,2), 103 (6,0), 102 (25,9), 91 (18,5), 90 (25,1), 89 (17,7), 77 (10,8), 76 (6,1), 75 (6,1), 65 (7,5), 63 (6,5), 56 (6,3), 55 (14,4), 51 (8,9), 43 (5,8). PX-МС, m/z = 362 ([M+2]⁺), 361 (MH⁺). Емпірична формула C₂₀H₁₆N₄O₃: С 66,66; Н 4,48; N 15,55. Знайдено: С 66,64; Н 4,47; N 15,54.

(3-Феніл-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (Ic). Вихід 89,2 %, Т. пл. 280-282 °С. ІЧ (см⁻¹): 3011; 2916; 2848; 1733; 1663; 1639; 1630; 1615; 1602; 1573; 1544; 1498; 1474; 1448; 1420; 1343; 1331; 1317; 1293; 1247; 1179; 1163; 1100; 1015; 982; 945; 920; 874; 816; 802; 780; 755; 707; 690; 644; 631. ¹Н ЯМР: δ=2,88 (т, 2Н, J=6,8, CH₂CH₂COOH), 3,51 (т, 2Н, J=6,8, CH₂CH₂COOH), 7,60-7,53 (т, 3Н, H-3', 4', 5'), 7,73 (т, 1Н, J=8,1, H-9), 7,81 (д, 1Н, J=8,1, H-8), 7,98 (т, 1Н, J=8,1, H-10), 8,25 (д, 2Н, J=7,7, H-2', 6'), 8,53 (д, 1Н, J=8,1, H-11), 12,30 (с, 1Н, COOH).

¹³С ЯМР: δ=28,21 (CH₂CH₂COOH), 30,25 (CH₂CH₂COOH), 119,64 (11a-С), 125,89 (8-С), 127,77 (11-С), 128,77 (10-С), 128,88 (4'-С), 129,76 (3'-С, 5'-С), 131,72 (2'-С, 6'-С), 132,56 (1-С), 135,79 (9-С), 143,68 (3-С), 149,78 (11b-С), 151,34 (6-С), 153,56 (7a-С), 159,80 (2-С), 173,92 (COOH). EI-МС, m/z (I_{rel}, %) = 347 ([M+1]⁺, 1,3), 243 (30,0), 225 (6,2), 199 (44,0), 198 (100,0), 197 (19,3), 171 (24,9), 170 (7,0), 156 (5,3), 155 (43,1), 149 (6,4), 143 (12,9), 129 (11,2), 118 (8,8), 103 (22,1), 102 (16,5), 90 (5,5), 76 (11,6), 75 (5,5), 41 (6,6). PX-МС, m/z = 348 ([M+2]⁺), 347 (MH⁺). Емпірична формула C₁₉H₁₄O₃: С 65,89; Н 4,07; N 16,18. Знайдено: С 65,91; Н 4,09; N 16,20.

(3-(4'-Метилфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (Id). Вихід 89,5 %, Т. пл. 262-264 °С. ІЧ (см⁻¹): 2973; 2917; 2848; 2668; 1745; 1626; 1603; 1570; 1546; 1494; 1469; 1389; 1362; 1341; 1308;

1284; 1264; 1239; 1214; 1180; 1162; 1142; 1110; 1015; 969; 944; 869; 835; 788; 777; 713; 699; 690; 678; 637; 623. ^1H ЯМР: $\delta=2,38$ (с, 3H, CH_3), 2,87 (т, 2H, $J=6,8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 3,50 (т, 2H, $J=6,8$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{COOH}$), 7,35 (д, 3H, $J=7,7$, H-3', 5'), 7,73 (т, 1H, $J=8,1$, H-9), 7,81 (д, 1H, $J=8,1$, H-8), 7,97 (т, 1H, $J=8,1$, H-10), 8,19 (д, 2H, $J=7,7$, H-2', 6'), 8,53 (д, 1H, $J=8,1$, H-11), 12,24 (с, 1H, COOH). EI-МС, m/z (I_{rel} , %) = 361 ($[\text{M}+1]^+$, 2,4), 243 (31,6), 225 (5,3), 199 (42,9), 198 (100,0), 197 (14,9), 171 (25,4), 170 (7,3), 156 (6,0), 155 (48,5), 143 (16,5), 129 (14,2), 118 (13,4), 117 (18,6), 116 (20,5), 103 (5,6), 102 (21,0), 91 (5,0), 90 (16,1), 89 (11,8), 77 (6,4), 76 (5,0). PX-МС, $m/z=362$ ($[\text{MH}+2]^+$), 361 (MH^+). Емпірична формула $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$: С, 66,66; Н, 4,48; N, 15,55. Знайдено: С, 66,61; Н, 4,45; N, 15,52.

(3-(4'-Метоксифеніл)-2-оксо-2H-

[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (Ie). Вихід 91,1 %, Т.пл. 256-260 °С. ІЧ (cm^{-1}): 2914; 2839; 1725; 1655; 1627; 1599; 1570; 1537; 1489; 1470; 1438; 1410; 1347; 1312; 1256; 1168; 1143; 1113; 1041; 1019; 975; 943; 904; 884; 842; 815; 788; 776; 723; 705; 690; 678; 636; 621. ^1H ЯМР: $\delta=2,87$ (т, 2H, $J=6,8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 3,51 (т, 2H, $J=6,8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 3,83 (с, 3H, OCH_3), 7,09 (д, 2H, $J=8,9$, H-3', 5'), 7,72 (т, 1H, $J=8,1$, H-9), 7,81 (д, 1H, $J=8,1$, H-8), 7,97 (т, 1H, $J=8,1$, H-10), 8,33 (д, 2H, $J=9,0$, H-2', 6'), 8,52 (д, 1H, $J=8,1$, H-11), 12,22 (с, 1H, COOH). EI-МС, m/z (I_{rel} , %) = 376 ($\text{M}+1^+$, 2,2), 243 (13,8), 225 (3,8), 198 (100,0), 197 (10,1), 185 (24,1), 171 (17,5), 170 (6,8), 156 (5,6), 155 (42,0), 149 (10,4), 145 (7,4), 144 (7,2), 143 (34,3), 134 (9,3), 133 (90,3), 131 (5,4), 130 (6,9), 129 (20,6), 118 (18,6), 117 (16,5), 116 (21,1), 115 (6,8), 111 (5,8), 104 (7,9), 103 (41,9), 102 (47,8), 91 (11,7), 90 (47,5), 89 (11,3), 87 (5,9), 83 (16,9), 81 (7,8), 77 (10,5), 76 (21,4), 75 (18,0), 74 (5,6), 73 (12,4), 71 (15,2), 70 (5,9), 69 (15,1), 67 (7,1), 65 (9,6), 64 (12,7), 63 (11,5), 60 (17,7), 57 (24,7), 56 (11,1), 55 (35,8), 54 (6,5), 51 (12,2), 50 (9,4), 45 (17,9), 43 (34,1), 42 (8,2), 41 (21,7). PX-МС, $m/z=378$ ($[\text{MH}+2]^+$), 377 (MH^+). Емпірична формула $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$: С, 63,83; Н, 4,28; N, 14,89. Знайдено: С, 63,81; Н, 4,26; N, 14,86.

(3-(3',4'-Диметилфеніл)-2-оксо-2H-

[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (If). Вихід 97,3 %, Т.пл. 240-244 °С. ІЧ (cm^{-1}): 3020; 2916; 2848; 2752; 2651; 2565; 1700; 1662; 1630; 1604; 1573; 1574; 1506; 1494; 1468; 1439; 1415; 1396; 1369; 1355; 1335; 1245; 1214; 1178; 1160; 1125; 1106; 1058; 1021; 995; 948; 911; 896; 857; 841; 829; 783; 745; 708; 686; 667; 625. ^1H ЯМР: $\delta=2,28$ (с, 3H, 4'- CH_3); 2,24 (с, 3H, 3'- CH_3), 2,87 (т, 2H, $J=6,8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 3,49 (т, 2H, $J=6,8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 7,27 (д, 1H, $J=8,3$, H-5'), 7,73 (т, 1H, $J=8,1$, H-9), 7,81 (д, 1H, $J=8,1$, H-8), 7,97 (т, 1H, $J=8,1$, H-10), 8,01 (д, 1H, $J=8,3$, H-6'), 8,03 (с, 1H, H-2'), 8,51 (д, 1H, $J=8,1$, H-11), 12,34 (с, 1H, COOH). EI-МС, m/z (I_{rel} , %) = 375 ($[\text{M}+1]^+$, 1,4), 243 (27,8), 225 (5,2), 199 (40,5), 198 (100,0), 197 (15,1), 171 (22,7), 170 (5,8), 155 (40,5), 143 (12,6), 131 (9,5), 130 (7,9), 129 (10,8), 118 (8,1), 117 (6,8), 116 (25,0), 103 (6,7), 102 (13,3), 89 (5,2). PX-МС, $m/z=376$ ($[\text{MH}+2]^+$), 375 (MH^+). Емпірична

формула $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$: С 67,37; Н 4,85; N 14,66. Знайдено: С 67,33; Н 4,80; N 14,63.

(3-(Тієніл-2)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (Ig). Вихід 69,6 %, Т.пл. 284-286 °С. ІЧ (cm^{-1}): 2915; 1731; 1633; 1617; 1600; 1570; 1531; 1519; 1485; 1464; 1407; 1344; 1296; 1249; 1224; 1178; 1165; 1110; 1095; 1045; 993; 968; 928; 887; 852; 795; 772; 750; 736; 725; 691; 668; 626. ^1H ЯМР: $\delta=2,89$ (т, 2H, $J=7,0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 3,52 (т, 2H, $J=6,9$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 7,30 (т, 1H, $J=3,9$, H-4'), 7,74 (т, 1H, $J=8,1$, H-9), 7,84 (д, 1H, $J=8,2$, H-8), 7,97 (т, 2H, H-10, 5'), 8,39 (д, 1H, $J=3,9$, H-3'), 8,53 (д, 1H, $J=8,2$, H-11), 12,26 (с, 1H, COOH). EI-МС, m/z (I_{rel} , %) = 352 (M^+ , 2,3), 244 (5,1), 243 (34,2), 225 (5,2), 199 (41,9), 198 (100,0), 197 (18,0), 171 (23,4), 170 (6,9), 156 (5,2), 155 (44,2), 145 (5,4), 143 (14,2), 129 (13,1), 118 (10,0), 117 (5,5), 103 (5,7), 102 (18,8), 97 (6,5), 90 (6,4), 85 (6,6), 83 (7,9), 76 (5,4), 71 (7,7), 69 (7,7), 57 (13,3), 56 (5,7), 55 (12,3), 45 (7,8), 43 (10,0), 41 (6,5). PX-МС, $m/z=355$ ($[\text{MH}+3]^+$), 353 (MH^+). Емпірична формула $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: С 57,95; Н 3,43; N 15,90; S 9,10. Знайдено: С 57,93; Н 3,42; N 15,87; S 9,08.

Приклад 2

До розчину 0,01 М відповідного 6-R-3-(2-амінофеніл)-[1,2,4]-триазин-5-ону (II) у 15 мл діоксану (ДМФА або льодяної оцтової кислоти) додають 1,25 г (0,011 М) глутарового ангідриду і кип'ятять протягом 1-4 годин. Розчинник видаляють у вакуумі, додають метанол, збовтують, осад фільтрують, промивають на фільтрі 10 мл діетилового ефіру і сушать. За необхідності кристалізують з відповідного розчинника (оцтова кислота, діоксан, ДМФА, суміш ДМФА-вода, діоксан-вода тощо).

(3-Метил-2-оксо-2Д-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (Ih). Вихід 85,8 %. Т.пл. 210-212 °С. ІЧ (cm^{-1}): 3052; 2985; 2916; 2846; 2602; 1698; 1657; 1631; 1608; 1593; 1572; 1505; 1467; 1435; 1409; 1379; 1362; 1339; 1291; 1277; 1247; 1226; 1206; 1132; 1106; 1088; 1059; 1021; 1003; 969; 931; 889; 797; 784; 740; 725; 691; 657; 624. ^1H ЯМР: $\delta=2,05$ (q, 2H, $J=7,0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2,35 (с, 2H, CH), 2,42 (т, 2H, $J=6,9$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 3,16 (т, 2H, $J=7,0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 7,68 (т, 1H, $J=8,1$, H-9), 7,78 (д, 1H, $J=8,1$, H-8), 7,93 (т, 1H, $J=8,1$, H-10), 8,44 (д, 1H, $J=8,1$, H-11), 12,08 (с, 1H, COOH). ^{13}C ЯМР: $\delta=18,35$ (CH_3), 21,61 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 32,33 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 33,29 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 119,96 (C-11a), 125,70 (C-8), 127,69 (C-11), 128,60 (C-10), 135,58 (C-9), 143,92 (C-3), 152,30 (C-11b), 153,95 (C-6), 154,79 (C-7a), 160,74 (C-2), 174,66 (COOH). EI-МС, m/z (I_{rel} , %) = 299 ($[\text{M}+1]^+$, 13,4), 298 (M^+ , 7,6), 258 (5,3), 257 (33,0), 213 (7,3), 212 (52,5), 199 (22,2), 198 (96,1), 186 (27,0), 185 (100,0), 171 (5,9), 170 (6,3), 169 (15,4), 156 (5,5), 155 (32,3), 145 (16,6), 144 (5,3), 143 (38,7), 142 (20,8), 129 (21,0), 118 (6,4), 117 (13,4), 116 (12,9), 115 (10,3), 105 (5,1), 103 (7,9), 102 (41,6), 90 (13,3), 89 (7,2), 85 (9,2), 83 (13,0), 77 (5,0), 76 (9,8), 75 (10,2), 60 (5,3), 56 (13,7), 55 (6,5), 45 (19,3), 43 (6,6), 42 (9,0), 41 (11,8). PX-МС,

$m/z=300$ ($[M+2]^+$), 299 (MH^+). Емпірична формула $C_{15}H_{14}N_4O_3$: С 60,40; Н 4,73; N 18,78. Знайдено: С 60,43; Н 4,75; N 18,79.

(3-Бензил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (li). Вихід 72,9 %. Т.пл. 152-154 °С. ІЧ (cm^{-1}): 3061; 3026; 2971; 2907; 2671; 2575; 1700; 1663; 1627; 1607; 1590; 1508; 1467; 1414; 1377; 1351; 1332; 1317; 1288; 1249; 1224; 1184; 1164; 1150; 1124; 1098; 1071; 1025; 976; 922; 779; 754; 721; 700; 639; 614. 1H ЯМР: $\delta=1,93$ (кв, 2Н, J=7,0, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 2,30 (т, 2Н, J=7,0, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 3,04 (т, 2Н, J=7,0, $C_2H_2CH_2COOH$), 4,09 (с, CH_2), 7,24 (т, 1Н, J=7,2, H-4'), 7,31 (т, 2Н, J=7,5, H-3', 5'), 7,37 (д, 2Н, J=7,5, H-2', 6'), 7,68 (т, 1Н, J=8,1, H-9), 7,78 (д, 1Н, J=8,1, H-8), 7,92 (т, 1Н, J=7,7, H-10), 8,46 (д, 1Н, J=8,1, H-1), 12,07 (с, 1Н, $COOH$). EI-MC, m/z (I_{rel} , %)=375 ($[M+1]^+$, 6,9), 374 (M^+ , 26,1), 213 (4,0), 212 (28,0), 199 (11,6), 198 (83,3), 186 (12,8), 185 (100,0), 171 (4,0), 170 (4,2), 169 (11,7), 155 (23,6), 145 (12,7), 143 (18,9), 142 (10,9), 129 (11,4), 118 (5,4), 117 (15,9), 116 (18,1), 115 (5,2), 102 (17,4), 91 (13,6), 90 (15,3), 89 (11,4), 77 (6,1), 65 (5,0), 56 (9,2), 55 (8,7), 51 (5,0), 45 (5,0), 41 (9,8). PX-MC, $m/z=376$ ($[M+2]^+$), 375 (MH^+). Емпірична формула $C_{21}H_{18}N_4O_3$: С 67,37; Н 4,85; N 14,96. Знайдено: С 67,39; Н 4,87; N 14,97.

(3-Феніл-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (lj). Вихід 74,4 %. Т.пл. 220-222 °С. ІЧ (cm^{-1}): 3039; 2943; 2884; 2728; 2653; 2578; 1721; 1616; 1602; 1572; 1545; 1498; 1483; 1470; 1441; 1409; 1346; 1312; 1282; 1251; 1180; 1151; 1139; 1107; 1076; 1046; 1017; 999; 977; 946; 895; 844; 815; 778; 757; 693; 672; 649; 627; 615. 1H ЯМР: $\delta=2,11$ (кв, 2Н, J=7,0, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 2,46 (т, 2Н, J=7,0, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 3,30 (т, 2Н, J=7,1, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 7,60-7,53 (т, 3Н, H-3', 4', 5'), 7,74 (т, 1Н, J=8,1, H-9), 7,86 (д, 1Н, J=8,1, H-8), 7,98 (т, 1Н, J=8,1, H-10), 8,27 (д, 2Н, J=7,2, H-2', 6'), 8,54 (д, 1Н, J=8,1, H-11), 12,10 (с, 1Н, $COOH$). ^{13}C ЯМР: $\delta=21,67$ ($CH_2CH_2CH_2COOH$), 32,47 ($CH_2CH_2CH_2COOH$), 33,30 ($CH_2CH_2CH_2COOH$), 119,83 (11a-C), 125,89 (8-C), 127,86 (11-C), 128,82 (10-C), 128,87 (3'-C, 5'-C), 129,78 (2'-C, 6'-C), 131,72 (4'-C), 132,47 (1-C), 135,62 (9-C), 143,95 (3-C), 149,47 (11b-C), 151,54 (6-C), 154,31 (7a-C), 159,96 (2-C), 174,77 ($COOH$). EI-MC, m/z (I_{rel} , %)=257 (11,8), 212 (19,8), 199 (10,1), 198 (75,8), 186 (13,0), 185 (100,0), 171 (3,1), 170 (3,9), 169 (8,8), 155 (21,8), 145 (11,2), 143 (19,0), 142 (11,2), 129 (12,9), 117 (8,1), 116 (7,1), 115 (5,7), 103 (18,8), 102 (19,8), 90 (6,2), 89 (6,6), 77 (7,9), 76 (13,2), 75 (5,5), 57 (5,6), 56 (10,3), 55 (8,0), 51 (5,3), 45 (6,8), 43 (5,0), 41 (11,9). PX-MC, $m/z=362$ ($[M+2]^+$), 361 (MH^+). Емпірична формула $C_{20}H_{16}N_4O_3$: С 66,66; Н 4,48; N 15,55. Знайдено: С 66,63; Н 4,46; N 15,53.

(3-(4'-Метилфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (lk). Вихід 83,5 %. Т.пл. 226-228 °С. ІЧ (cm^{-1}): 3067; 3039; 2977; 2914; 2731; 2659; 2582; 1719; 1639; 1619; 1604; 1573; 1545; 1492; 1470; 1426; 1409; 1348; 1328; 1311; 1252; 1182; 1165; 1140;

1058; 1039; 1021; 947; 899; 838; 783; 772; 713; 692; 677; 660; 624. 1H ЯМР: $\delta=2,11$ (кв, 2Н, J=7,1, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 2,36 (с, 3Н, CH_3), 2,45 (т, 2Н, J=7,0, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 3,28 (т, 2Н, J=7,1, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 7,33 (д, 2Н, J=8,0, H-3', 5'), 7,72 (т, 1Н, J=8,1, H-9), 7,84 (д, 1Н, J=8,1, H-8), 7,96 (т, 1Н, J=8,1, H-10), 8,19 (д, 2Н, J=8,0, H-2', 6'), 8,51 (д, 1Н, J=8,1, H-11), 12,10 (с, 1Н, $COOH$). EI-MC, m/z (I_{rel} , %)=257 (11,8), 212 (19,4), 199 (11,2), 198 (82,0), 186 (12,9), 185 (100,0), 171 (3,6), 170 (3,4), 169 (9,1), 155 (19,6), 149 (5,0), 145 (10,4), 143 (18,7), 142 (8,8), 129 (10,3), 118 (6,1), 117 (16,2), 116 (16,6), 103 (5,1), 102 (17,5), 90 (11,8), 89 (8,7), 77 (5,9), 56 (7,6), 55 (6,5), 41 (9,1). PX-MC, $m/z=376$ ($[M+2]^+$), 375 (MH^+). Емпірична формула $C_{21}H_{18}N_4O_3$: С 67,37; Н 4,85; N 14,96. Знайдено: С 67,38; Н 4,90; N 14,97.

(3-(4'-Метоксифеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (ll). Вихід 71,4 % (ДМФ-Н₂O). Т.пл. 218-222 °С. ІЧ (cm^{-1}): 3171; 1741; 1642; 1624; 1603; 1571; 1537; 1514; 1488; 1471; 1455; 1417; 1400; 1372; 1347; 1332; 1305; 1290; 1268; 1218; 1175; 1111; 1098; 1061; 1026; 948; 906; 847; 814; 772; 750; 726; 689; 633; 622. 1H ЯМР: $\delta=2,11$ (кв, 2Н, J₂=14,4, J₃=7,2, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 2,46 (т, 2Н, J=7,0, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 3,29 (т, 2Н, J=7,2, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 3,83 (с, 3Н, OCH_3), 7,07 (д, 2Н, J=8,9, H-3', 5'), 7,71 (т, 1Н, J=7,7, H-9), 7,84 (д, 1Н, J=8,1, H-8), 7,96 (т, 1Н, J=7,7, H-10), 8,33 (д, 2Н, J=8,9, H-2', 6'), 8,50 (д, 1Н, J=8,1, H-11), 11,97 (с, 1Н, $COOH$). EI-MC, m/z (I_{rel} , %)=391 ($M+1^+$, 2,4), 390 (M^+ , 2,4), 257 (9,0), 212 (16,7), 199 (8,6), 198 (63,1), 186 (14,9), 185 (100,0), 169 (6,7), 159 (5,8), 155 (13,0), 145 (8,1), 143 (32,2), 142 (6,5), 134 (6,8), 133(64,7), 129(7,8), 119 (4,5), 118 (8,1), 117 (5,2), 116 (5,3), 103 (18,5), 102 (21,2), 90 (19,6), 76 (8,2), 45 (10,5), 43 (5,7). PX-MC, $m/z=392$ ($[M+2]^+$), 391 (MH^+). Емпірична формула $C_{21}H_{18}N_4O_4$: С 64,61; Н 4,65; N 14,35. Знайдено: С 64,63; Н 4,69; N 14,37.

(3-(3',4'-Диметилфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (ll). Вихід 91,2 %. Т.пл. 232-234 °С. ІЧ (cm^{-1}): 3152; 3062; 2947; 2911; 1724; 1649; 1624; 1606; 1573; 1544; 1505; 1490; 1469; 1445; 1400; 1372; 1342; 1326; 1288; 1233; 1221; 1201; 1160; 1127; 1107; 1023; 996; 959; 899; 877; 861; 839; 772; 711; 688; 626. 1H ЯМР: $\delta=2,10$ (кв, 2Н, J=7,0, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 2,17 (с, 3Н, 3'- CH_3), 2,24 (с, 3Н, 4'- CH_3), 2,46 (т, 2Н, J=6,9, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 3,24 (т, 2Н, J=7,0, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 7,20 (д, 1Н, J=7,9, H-5'), 7,70 (т, 1Н, J=8,1, H-9), 7,82 (д, 1Н, J=8,1, H-8), 8,01-7,93 (м, 3Н, H-2', 6', 10), 8,47 (д, 1Н, J=8,1, H-11), 12,12 (с, 1Н, $COOH$). EI-MC, m/z (I_{rel} , %)=257 (11,0), 212 (19,4), 199 (10,1), 198 (70,7), 186 (12,1), 185 (100,0), 169 (10,6), 159 (5,3), 155 (20,7), 149 (7,1), 145 (14,7), 143 (22,4), 142 (12,1), 131 (18,1), 130 (15,3), 129 (16,2), 118 (6,1), 117 (15,6), 116 (52,9), 115 (10,5), 104 (5,2), 103 (17,6), 102 (29,8), 97 (7,2), 91 (10,2), 90 (11,3), 89 (14,0), 85 (9,5), 83 (9,8), 79 (6,1), 77 (16,0), 76 (8,4), 75 (7,4), 73 (6,6), 71 (6,3), 70 (7,5), 69 (13,1), 65 (6,2), 60 (7,8), 57 (11,3), 56 (18,9), 55 (23,5), 51

(9,2), 50 (7,4), 45 (12,2), 43 (9,5), 41 (23,7). РХ-МС, $m/z=390$ ($[M+2]^+$), 389 (M^+). Емпірична формула $C_{22}H_{20}N_4O_3$: С 68,03; Н 5,19; N 14,42. Знайдено: С 68,03; Н 5,20; N 14,45.

(3-(Тієніл-2)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (Іп). Вихід 92,6 %. Т.пл. 236-240 °С. ІЧ (cm^{-1}): 3081; 2976; 2904; 1731; 1643; 1622; 1605; 1572; 1541; 1524; 1487; 1469; 1411; 1380; 1353; 1326; 1293; 1254; 1183; 1148; 1111; 1058; 994; 907; 876; 850; 772; 732; 714; 690; 665; 682. 1H ЯМР: $\delta=1,71$ (кв, 2Н, J=7,1, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 2,47 (т, 2Н, J=7,0, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 3,29 (т, 2Н, J=7,1, $CH_2CH_2CH_2COOH$), 7,59-7,71 (м, 2Н, Н-9, 4'), 7,86 (д, 1Н, J=8,1, Н-8), 8,00-7,96 (м, 2Н, Н-10, 5'), 8,41 (д, 1Н, J=3,3, Н-3'), 8,54 (д, 1Н, J=8,1, Н-11), 12,11 (с, 1Н, $COOH$). ЕІ-МС, m/z (I_{rel} , %) = 367 ($[M+1]^+$, 1,1), 366 (M^+ , 1,1), 257 (10,4), 212 (17,9), 199 (9,8),

198 (67,9), 186 (12,8), 185 (100,0), 169 (8,6), 155 (17,6), 145 (9,9), 143 (19,7), 142 (9,1), 129 (9,4), 117 (6,1), 109 (8,4), 102 (16,5), 69 (5,3), 56 (5,5), 41 (6,5). РХ-МС, $m/z=369$ ($[M+2]^+$), 367 (M^+). Емпірична формула $C_{18}H_{14}N_4O_3S$: С 59,01; Н 3,85; N 15,29; S 8,75. Знайдено: С 59,03; Н 3,89; N 15,27; S 8,75.

Таким чином, заявлено нові (3-*R*-8-*R*1-9-*R*2-10-*R*3-11-*R*4-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти формули І, які можуть бути відтворені в умовах вітчизняних промислових хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання; синтезовані з доступних вихідних реагентів, мають низьку токсичність вихідних речовин та кінцевих продуктів, а також можуть бути використані як вихідні реагенти для синтезу біологічно активних речовин з наведеною фармацевтичною дією.