

УДК 547.792:547.856.1]:542.91/92

## СИНТЕЗ ТА НУКЛЕОФІЛЬНЕ РОЗЩЕПЛЕННЯ 2-R-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]-ХІНАЗОЛІНІВ

С.І.Коваленко, В.О.Волошина, О.В.Карпенко

Запорізький державний медичний університет  
69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26. E-mail: kovalenkosergiy@gmail.com*Ключові слова:* 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни; синтез; нуклеофільне розщеплення

**Альтернативними методами синтезовані (3H-хіназолін-4-іліден)гідразида алкіл(арил-)карбонових кислот, які в умовах кислотного каталізу перетворені на 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни. Для останніх досліджений вплив нуклеофілів на напрямок розкриття циклу. Показано, що O- та N-нуклеофіли розщеплюють піримідиновий цикл 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів з утворенням відповідних 2-(5-R-2H-1,2,4-триазол-3-іл)феніламінів.**

### SYNTHESIS AND NUCLEOPHILIC DEGRADATION OF 2-R-[1,2,4]-TRIAZOLO[1,5-c]-QUINAZOLINES

S.I.Kovalenko, V.O.Voloshyna, O.V.Karpenko

**(3H-Quinazolin-4-yliden)hydrazides of alkyl(aryl-)carboxylic acids have been synthesized by alternative methods, they were converted into 2-R-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines in the conditions of acidic catalysis. For last ones the effect of nucleophiles on the cycle opening direction has been studied. O- and N-nucleophiles have been shown to split the pyrimidine cycle for 2-R-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines with formation of the corresponding 2-(5-R-2H-1,2,4-triazolo-3-yl)phenylamines.**

### СИНТЕЗ И НУКЛЕОФИЛЬНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ 2-R-[1,2,4]-ТРИАЗОЛО[1,5-с]-ХИНАЗОЛИНОВ

С.И.Коваленко, В.А.Волошина, А.В.Карпенко

**Альтернативными методами синтезированы (3H-хиназолин-4-илиден)гидразида алкіл(арил-)карбоновых кислот, которые в условиях кислотного катализа превращены в 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолины. Для последних исследовано влияние нуклеофилов на направление раскрытия цикла. Показано, что O- и N-нуклеофилы расщепляют пириимидиновый цикл 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолинов с образованием соответствующих 2-(5-R-2H-1,2,4-триазол-3-ил)фениламинонов.**

Відомо [1-6], що електронодефіцитні гетероциклічні системи під дією С-, О- та N-нуклеофілів здатні до розщеплення азинових або азольних циклів. Так, у літературі є повідомлення щодо розщеплення піримідинового циклу у [1,2,4]-триазоло- та тетразола[1,5-с]хіназолінах та їх заміщених [1-4], триазольного або піримідинового циклу у заміщених [1,2,4]-триазоло[1,5-а]піримідин-7-онах [5, 6]. З розщепленням піримідинового циклу ([1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолін-2-ілтїо) карбонових кислот ми зіткнулись, досліджуючи їх естерифікацію. Крім того, утворені продукти реакцій, а саме 2-(5-R-2H-1,2,4-триазол-3-іл)феніламіні як “класичні” бінуклеофіли можуть бути використані для формування 5-заміщених триазолохіназолінових систем. Тим більше, що останні — ефективна група біологічно активних сполук, здатних неконкурентно інгібувати NMDA- та/або AMPA/КА-R-рецептори, є антагоністами бензодіазепінових та аденозинових рецепторів і мають широкий спектр фармакологічної активності та рекомендуються для лікування нейродегенеративних хвороб та нейротоксичних розладів ЦНС, різних видів інфекції тощо [8-20]. Враховуючи

вищезазначене, синтез 2-заміщених [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та дослідження їх поведінки під дією нуклеофілів, безперечно, представляє цінність з точки зору одержання вихідних “будівельних каркасів” для формування нових конденсованих гетероциклічних систем як потенційних біологічно активних речовин.

(3H-Хіназолін-4-іліден)гідразида алкіл(арил-, гетерил-)карбонових кислот зручні вихідні речовини для синтезу 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів [20-22]. Для синтезу сполук **2.1-2.11** нами використано ряд альтернативних методів [20]: поперше, це взаємодія 4-хлорхіназоліну (**1.0**) з гідразидами кислот (метод А), по-друге, ацилювання (3H-хіназолін-4-іліден)гідразину (**1.1**) аліфатичними та ароматичними кислотами, карбоксильну групу яких активували у безводному середовищі карбонілдімідазолом (метод В) (схема 1). Як показали результати досліджень, останній метод має ряд класичних переваг, зокрема швидкість виконання, високі виходи та чистоту кінцевих продуктів.

У подальшому (3H-хіназолін-4-іліден)гідразида алкіл(арил-)карбонових кислот **2.1-2.11** підда-

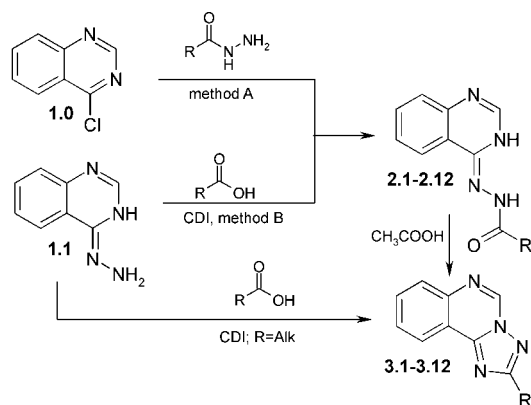


Схема 1

вали циклоконденсації [20]. При цьому проміжні [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]хіназоліни піддаються рециклізаційній ізомеризації за типом перегрупування Діброта в умовах кислотного каталізу з утворенням відповідних 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (3.1-3.12), що також підтверджено спектральними дослідженнями [20].

У процесі дослідження нами запропоновано одноетапну гетероциклізацію (3*H*-хіназолін-4-ілден)гідразину (1.1) з аліфатичними та ароматичними кислотами в карбонілдімідазольному методі синтезу у відповідні триазолохіназолінові системи. Результати досліджень показали, що в даному випадку утворюються тільки 2-алкіл-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназоліни (3.1, 3.2, 3.4) за умов подовження часу та збільшення температурного режиму реакції. Важливо відмітити, що зазначена гетероциклізація є оригінальним методом синтезу триазолохіназолінів (3.1, 3.2, 3.4), так як у більшості випадків одержання даних гетероциклів зводиться до циклоконденсації відповідних *N*-ацильних фосфору, моноетиловому естері етиленгліколю, кип'ятінням у розчині лугу, суміші ксилол — льодяна оцтова кислота, у льодяній оцтовій кислоті, в спиртовому розчині алкоголяту натрію [20] тощо.

Враховуючи те, що сполуки 3.1-3.12 утворюються в процесі внутрішньомолекулярної циклізації проміжних [4,3-*c*]ізомерів які відразу ж піддаються рециклізаційній ізомеризації за типом перегрупування Діброта [21], і звертаючись до даних літератури [1-6], дослідили поведінку 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (3.1-3.12) у реакціях з нуклеофілами. А саме, дослідження реакцій гідразінолізу, гідролізу в лужному та кислому середовищі.

Результати досліджень показали, що більш повно і з кількісними виходами реакція розщеплення гетероциклічної системи перебігає при додаванні кислоти хлористоводневої, де нуклеофілом виступає молекула води. На нашу думку, на першому етапі реакції відбувається протонування *N*-1 піридинового циклу (інтермедіат А), що в подальшому і сприяє розщепленню (схема 2). Результатом атаки нуклеофілом положення 5 інтермедіату А є

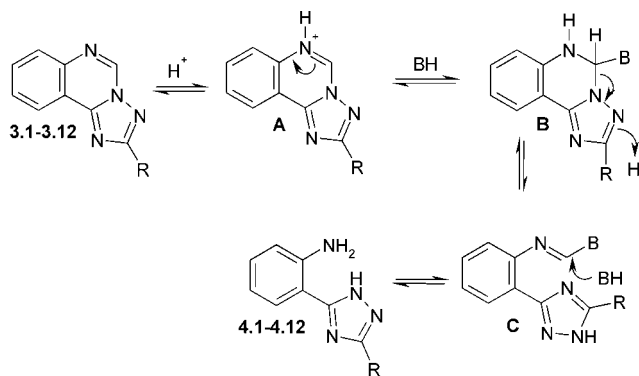


Схема 2

інтермедіат В, який внаслідок розриву зв'язку *N*(4)—*C*(5) утворює інтермедіат С. Наступною стадією реакції є додаткова нуклеофільна атака інтермедіату С, яка супроводжується відщепленням мурашиної кислоти і утворенням 2-(5-*R*-2*H*-1,2,4-триазол-3-іл)феніламінів (4.1-4.12).

Зазначена реакція сполук 3.1-3.12 з іншими нуклеофілами (гідразину гідратом, натрію(калію)гідроксидом у воді та спирті) також перебігає за вищенаведеним гіпотетичним механізмом (схема 2), але за відсутності першого етапу, а саме без утворення субстрату А. Важливо відмітити, що це призводить до більш низьких виходів цільових продуктів і більш тривалого перебігу реакції.

Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, хромато-мас-спектрометрично, УФ-, ІЧ-, <sup>1</sup>Н ЯМР- та мас-спектрами.

Хромато-мас-спектральні дослідження (APCI) дозволили встановити будову та індивідуальність синтезованих речовин. Причому у мас-спектрах сполук реєструвалися високоінтенсивні піки квазімолекулярних іонів, які відповідали розрахунковій масі.

Ацилювання (3*H*-хіназолін-4-ілден)гідразину (1.1) та наступна гетероциклізація сполук 2.1-2.12 супроводжується зміною електронних спектрів поглинання. Так, УФ-спектр сполуки (1.1) представлений наступними максимумами поглинання: 208, 240, 315 та 325 нм (див. рис.). Максимуми при 208 та 240 нм представляють собою локальні збудження  $\pi \rightarrow \pi^*$ -електронів у гетероциклічній системі; середньоінтенсивні довгохвильові максимуми при 315 та 325 нм обумовлені переносом  $n \rightarrow \pi^*$ -електронів від NH-NH<sub>2</sub>-групи на гетероциклічну систему [23]. У випадку реакції ацилювання сполуки 1.1 (сполука 2.1) зберігаються основні максимуми поглинання, характерні для вихідної сполуки при 208, 241, 269, 279 нм із значним гіпсохромним зсувом (до 29-46 нм) та поява додаткового максимуму поглинання при 346 нм, що свідчить про виражений електроноакцепторний вплив ацильного залишку на систему сопряження. Наступна реакція гетероциклізації (сполука 3.1), а саме утворення триазольного циклу

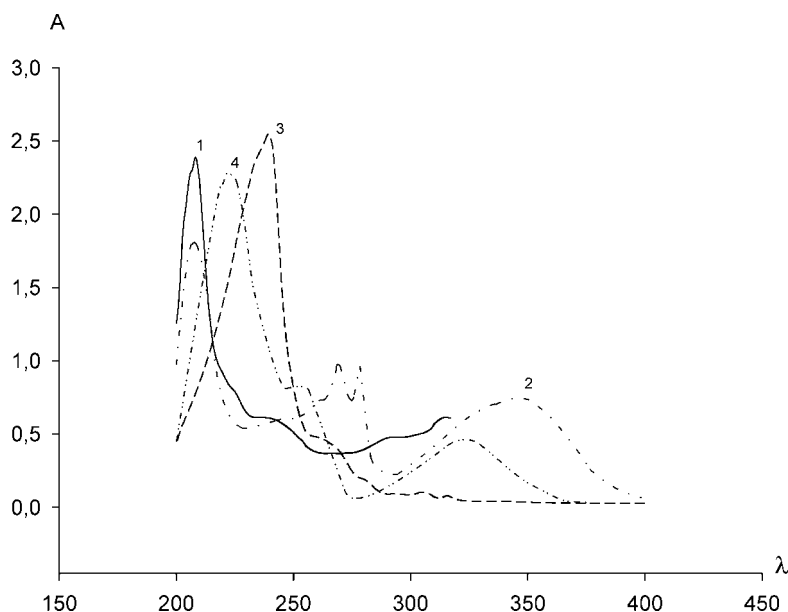


Рис. Електронні спектри поглинання (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразину (1.1, крива 1), (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразиду оцтової кислоти (2.1, крива 2), 2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліну (3.1, крива 3) та 2-(5-метил-2*H*-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламін (4.1, крива 4) у спирті етиловому.

приводить до пригнічення локальних збуджень  $\pi \rightarrow \pi^*$ -електронів та зниження інтенсивності максимумів при 261, 305 та 316 нм, що і свідчить про утворення повноароматичної системи [24]. Що стосується сполуки **4.1**, то для неї характерні класичні максимуми поглинання при 223 нм (бензольний цикл), 254 нм (триазольний цикл) та середньоінтенсивний максимум при 322 нм, який виникає за рахунок  $n \rightarrow \pi^*$ електронного переходу  $\text{NH}_2$ -групи (див. рис.) [24].

ІЧ-спектри гідразидів (**2.1**, **2.4**, **2.6**, **2.12**) характеризуються смугами поглинання при  $1651\text{--}1656\text{ cm}^{-1}$  — валентні коливання групи  $\text{C}=\text{O}$  (“амід-1”),  $1614\text{--}1601\text{ cm}^{-1}$  та  $1581\text{--}1527\text{ cm}^{-1}$  — валентно-деформаційні коливання зв’язків  $\text{N-H}$  та  $\text{C-N}$  (“амід-П”). Крім того, у сполук **2.1**, **2.4**, **2.6**, **2.12** є дві смуги валентних коливань  $\text{NH}$ -групи в ділянці  $3415\text{--}3282$  та  $3236\text{--}2989\text{ cm}^{-1}$ . Що стосується ІЧ-спектрів сполук **3.1-3.12**, то вони характеризуються середньоінтенсивними валентними коливаннями зв’язків  $\text{C-H}$  ароматичної системи при  $3096\text{--}3050\text{ cm}^{-1}$  та смугами поглинання поміж  $1622$  та  $1460\text{ cm}^{-1}$ , що відповідає валентним коливанням  $\text{C}=\text{C}$ -зв’язку ароматичної системи. Ділянка коливання при  $1250\text{--}1429\text{ cm}^{-1}$  та  $1180\text{--}950\text{ cm}^{-1}$  відноситься до валентних та плоских деформаційних коливань триазольного циклу [24]. ІЧ-спектри 2-(5-*R*-2*H*-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламінів (**4.1-4.12**) суттєво відрізняються від сполук **3.1-3.12** появою характеристичних смуг поглинання валентних та деформаційних коливань зв’язків первинної аміногрупи ( $\nu_{\text{NH}}$  при  $3366\text{--}3124\text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{NH}}$  —  $1618\text{--}1589\text{ cm}^{-1}$ ) і характеризуються подібними валентними і деформаційними коливаннями триазольного циклу.

ПМР-спектри гідразидів **2.1-2.12** характеризувалися подвоєнням сигналів як хіназолінового

залишку, так і аліфатичної частини внаслідок прототропної таутомерії. Характеристичними сигналами, що підтверджують їх будову, є слабкопольний уширений сигнал протону екзоциклічної  $\text{NH}$ -групи хіназолінового циклу в області 11.99–9.48 м.ч. та амідний  $\text{NH}$ -протон, який у деяких випадках не проявляється внаслідок швидкого дейтерообміну (**2.1**, **2.2**), тоді як у сполук **2.3**, **2.11** він реєструється при 10,72–10,38 м.ч., а у **2.5-2.10** накладається на протон  $\text{NH}$  хіназолінового циклу і проявляється як мультиплет у більш слабкій частині спектра (11,99–10,17 м.ч.). Ароматичні протони хіназолінового циклу утворюють характерну ABCD-систему: протони в положенні 8 та 5 проявляються у вигляді дублетів, а  $\text{H-6}$  та  $\text{H-7}$  — триплетів [20]. Що стосується протону  $\text{H-2}$ , то він резонує як синглет при 8,05 м.ч. (**2.5**), подвоєний синглет при 8,08–8,04/7,92–7,73 м.ч. (**2.1**, **2.2**, **2.7**) або спільно з іншими ароматичними протонами як мультиплет.

ПМР-спектри сполук **3.1-3.12** суттєво відрізняються від спектрів гідразидів **2.1-2.12**, по-перше, відсутністю сигналів протонів  $\text{NH}$ -груп у слабкому полі, а по-друге, значним парамагнітним зсувом протонів гетероциклу, а саме синглетом  $\text{H-5}$  у слабкопольну частину спектра (9,68–9,25 м.ч.). Інші протони хіназолінового циклу проявляються в області 8,56–7,71 м.ч. у вигляді послідовно розташованих дублетів  $\text{H-10}$  та  $\text{H-7}$  і триплетів  $\text{H-8}$  та  $\text{H-9}$  [21]. Що стосується ПМР-спектрів 2-(5-*R*-2*H*-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламінів (**4.1-4.12**), то у них відсутній резонансний пік протону  $\text{H-5}$ , характерний для сполук **3.1-3.12**. Крім того, реєструються уширений синглет протонів  $\text{NH}_2$ -групи при 6,75–4,80 м.ч. та подвоєний (**4.1**, **4.3**) або уширений (**4.12**) сигнал протону триазолового циклу в області 14,22–13,71 м.ч., який у більшості

випадків не проявляється внаслідок швидкого дейтерообміну (**4.4-4.11**). Крім того, зазначені сполуки мають характерні хімічні зсуви ароматичних протонів *o*-амінофенільного залишку та протони замісника положення 5 триазольного циклу [24].

Мас-спектри (ЕУ) сполук **2.6**, **2.12** характеризуються низькоінтенсивними молекулярними іонами  $[M]^+$  та  $[M+1]^+$ , основний розпад яких пов'язаний з утворенням фрагментів  $[ArCO]^+$  з  $m/z$  119 (100%, **2.6**), 173 (90,1%, **2.12**) та  $[Ar]^+$   $m/z$  91 (38,9%, **2.6**), 145 (44,9%, **2.12**). Зазначені сполуки у спектрі також мають іон з  $m/z$  159, які відповідають фрагменту  $[C_8H_6N_2=N-NH]^+$ , який в подальшому фрагментує подібно до (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідазину [23]. 2-*R*-[1,2,4]Триазоло[1,5-*c*]хіназоліни (**3.1-3.12**) у порівнянні зі сполуками **2.6** та **2.12** характеризуються високоінтенсивними молекулярними іонами  $[M]^+$  та  $[M+1]^+$ , які фрагментують за зв'язками C(10b)—N(1) та N(3)—N(4) з відщепленням амідинового фрагменту та утворенням фрагментарного іона, маса якого відповідає розрахунковій масі хіназоліну ( $m/z$  129), тобто відбувається деструкція триазольного циклу. Подальша картина розкладу типова для хіназолінового біциклу [20, 23]. Що стосується мас-спектрів сполук **4.1-4.12**, то для них характерний напрямок фрагментації за зв'язками N(1)—N(2) та C(3)—N(4) 1,2,4-триазолу з утворенням іонів  $[M-o-NH_2C_6H_4CN]^+$  та  $[M-ArC(N)NH]^+$ . Крім того, зазначені сполуки мають високоінтенсивний іон  $[M]^+$  (100%). Цікаво також відмітити, що для сполук **3.3**, **3.4**, **4.3** та **4.4** характерним є високоінтенсивний іон з  $m/z$  91 (28,0-100,0%), що пояснюється класичним "бензильним розпадом", який призводить до утворення стабільного тропілієвого іона [25].

Таким чином, встановлено, що 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни, одержані з відповідних (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідазидів алкіл(арил)-карбонових кислот, піддаються розщепленню піримідинового циклу під дією *O*- та *N*-нуклеофілів з утворенням 2-(5-*R*-2*H*-1,2,4-триазол-3-іл)феніламінів.

#### Експериментальна частина

Температуру плавлення визначали капілярним способом на приладі ПТП (М). ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500-400  $cm^{-1}$  з використанням приставки АТР (пряме введення речовини).  $^1H$  ЯМР-спектри — на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу "Mecsigu 400", розчинник DMSO- $D_6$ , внутрішній стандарт — тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри реєстрували на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеному діодно-матричним та мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Параметри аналізу: колонка Zorbax SB-C18, 1,8 мкм, 4,6 мм × 15 мм. Сольвенти: А — ацетонітрил-вода (95:5), 0,05% мурашиної кислоти, В — вода (0,05% мурашиної кислоти); потік елюенту — 3 мл/хв. Гра-

дієнт: 0 хв — 0% А, 0,01 хв — 0% А, 0,5 хв — 100% А, 0,95 хв — 100% А, 0,96 хв — 0% А. Об'єм проби, що вводиться, — 1 мкл. Спосіб іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Режим іонізації — одночасне сканування позитивних та негативних іонів у діапазоні мас 80-1000  $m/z$ . Мас-спектри зареєстровано на приладі Varian 1200L, іонізація здійснюється електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонного джерела — 200°C, нагрівання відбувається від 25°C до 390°C зі швидкістю 300°C/хв.

Синтез 4-хлорхіназоліну (**1.0**), (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідазину (**1.1**), (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідазидів оцтової (**2.1**), пропіонової (**2.2**), фенілоцтової (**2.3**), бензойної (**2.5**) та 4-хлорбензойної (**2.10**) кислот, 2-метил- (**3.1**), 2-етил- (**3.2**), 2-бензил- (**3.3**), 2-феніл- (**3.5**), 2-(4-хлорфеніл)- (**3.10**) -[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів здійснено за відомими методами з константами, які відповідають літературним даним [20, 23, 25].

#### (3*H*-Хіназолін-4-іліден)гідазиди карбонових кислот (**2.1-2.12**). Загальні методики

**Метод А.** До розчину 1,65 г (10 мМ) 4-хлорхіназоліну (**1.6**) в 10 мл діоксану додають 11 мМ гідазиду відповідної карбонової кислоти та витримують на водяній бані при 60°C протягом 8 год. Після охолодження реакційну суміш вливають у воду, доводять 5% розчином натрію ацетату до рН 5-6. Утворений осад відфільтровують, сушать.

**Метод Б.** До розчину 11 мМ відповідної карбонової кислоти в 10 мл безводного діоксану додають 1,95 г (11 мМ) карбонілдіімідазолу та нагрівають на водяній бані при 60-80°C протягом 1 год, захищаючи від вологи повітря за допомогою хлоркальцієвої трубки. Охолоджують, до реакційної суміші при перемішуванні додають 1,6 г (10 мМ) (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідазину (**1.1**) та залишають при кімнатній температурі на 8 год. Суміш вливають у воду, доводять оцтовою кислотою до рН 5-6. Утворений осад відфільтровують, сушать.

Синтезовані сполуки (**2.1-2.12**) — білі (**2.4**), світло-жовті (**2.3**, **2.5**, **2.6**, **2.11**) або жовті (**2.1**, **2.2**, **2.7**, **2.8-2.10**, **2.12**) кристалічні речовини, нерозчинні у воді, в спиртах (виняток сполука **2.6**, **2.9**, **2.10**), ДМФА, розчинах гідроксидів та гідрокарбонатів лужних металів. Для аналізу очищені кристалізацією із пропанолу-2 (**2.3**, **2.4**), діоксану (**2.1**, **2.2**, **2.7**, **2.8**, **2.11**, **2.12**) або суміші ДМФА-вода (**2.5**, **2.6**, **2.9**, **2.10**). Сполуки **2.1-2.5**, **2.11**, **2.12**, отримані за різними методами, не давали депресії температури плавлення, а також мали однакові хромато-мас-спектральні та спектральні характеристики.

(3*H*-Хіназолін-4-іліден)гідазид фенілпропіонової кислоти (**2.4**). Вихід — 95,8% (метод А); 95,6% (метод Б). Т.пл. — 180-182°C. ІЧ-спектр ( $cm^{-1}$ ): 3324, 2927, 1651, 1601, 1556, 1524, 1494, 1465, 1369, 1314, 1249, 1103, 900, 850, 766, 751, 695; МС

(APCI):  $m/z = 293 [M + H]^+$ ,  $294 [M + 2]^+$ . Емпірична формула  $C_{17}H_{16}N_4O$ . Вирахувано: N, 19.16. Знайдено: N, 19.18.

**(3H-Хіназолін-4-іліден)гідрозид 4-метилбензойної кислоти (2.6).** Вихід — 84,9% (метод А). Т.пл. — 268-270°C. ІЧ-спектр ( $cm^{-1}$ ): 3302, 2980, 2910, 2858, 1656, 1605, 1527, 1494, 1469, 1442, 1382, 1308, 1275, 1180, 1116, 1091, 1020, 938, 900, 808, 757, 741, 684, 668, 622;  $^1H$  ЯМР:  $\delta = 10,65$  (м, 2H, NH), 8,6-7,3 (м, 9H,  $H_{аром}$ ), 2,50 (с, 1H,  $CH_3$ ); МС (APCI):  $m/z = 277 [M - H]$ ,  $279 [M + 2]$ ; МС (EY):  $m/z = 279(1,1)$ ,  $278(6,7)$ ,  $159(4,7)$ ,  $145(4,2)$ ,  $129(1,7)$ ,  $120(7,8)$ ,  $119(100)$ ,  $103(4,6)$ ,  $91(38,9)$ ,  $65(8,8)$ . Емпірична формула  $C_{16}H_{14}N_4O$ . Вирахувано: N, 20.13. Знайдено: N, 20.26.

**(3H-Хіназолін-4-іліден)гідрозид 2-бромбензойної кислоти (2.7).** Вихід — 99,9% (метод А). Т.пл. — 218-220°C.  $^{12}H$  ЯМР:  $\delta = 10,17$  (м, 2H, NH), 8,09 (д, 1H, H-6 Ph), 8,08/7,92 (с, 1H, H-2), 7,69 (д, 1H, H-5), 7,61 (м, 2H, H-4 Ph, H-6), 7,48 (т, 1H, H-3 Ph), 7,40 (м, 2H, H-5 Ph, H-8), 7,34/7,16 (т, 1H, H-7); МС (APCI):  $m/z = 342 [M - H]$ . Емпірична формула  $C_{15}H_{11}BrN_4O$ . Вирахувано: N, 16.33. Знайдено: N, 16.29.

**(3H-Хіназолін-4-іліден)гідрозид 2-метоксибензойної кислоти (2.8).** Вихід — 86,1% (метод А). Т.пл. — 242-244°C.  $^1H$  ЯМР:  $\delta = 11,99$  (м, 2H, NH), 8,06 (м, 2H, H-2  $H_{ін.}$ , H-6 Ph), 7,99 (д, 1H,  $J = 7,6$ , H-5), 7,52 (м, 2H, H-4, 5 Ph), 7,33 (т, 1H,  $J = 7,6$ , H-6), 7,23 (д, 1H,  $J = 7,6$ , H-8), 7,20 (д, 1H,  $J = 8,1$ , H-3 Ph), 7,10 (т, 1H,  $J = 7,6$ , H-7), 4,03 (с, 3H,  $OCH_3$ ); МС (APCI):  $m/z = 295 [M + H]^+$ . Емпірична формула  $C_{16}H_{14}N_4O_2$ . Вирахувано: N, 19,04. Знайдено: N, 19,08.

**(3H-Хіназолін-4-іліден)гідрозид 4-метоксибензойної кислоти (2.9).** Вихід — 92,9% (метод А); 93,4% (метод Б). Т.пл. — 220-222°C.  $^1H$  ЯМР:  $\delta = 10,62$  (м, 2H, NH), 8,21 (м, 2H, H-2,5), 7,88 (д, 2H,  $J = 8,3$ , H-2,6 Ph), 7,69 (т, 1H, H-6), 7,51 (м, 2H, H-7,8), 7,05 (д, 2H,  $J = 8,3$ , H-3,5 Ph), 3,82 (с, 3H,  $OCH_3$ ); МС (APCI):  $m/z = 293 [M - H]$ . Емпірична формула  $C_{16}H_{14}N_4O_2$ . Вирахувано: N, 19,04. Знайдено: N, 19,09.

**(3H-Хіназолін-4-іліден)гідрозид 4-фторбензойної кислоти (2.11).** Вихід — 92,6% (метод А); 71,6% (метод Б). Т.пл. — 248-252°C.  $^1H$  ЯМР:  $\delta = 11,72$  (м., 1H, 3-NH), 10,72 (м, 1H, NH), 8,58-7,1 (м, 9H,  $H_{аром}$ ); МС (APCI):  $m/z = 283 [M + H]^+$ ,  $284 [M + 2]$ . Емпірична формула  $C_{15}H_{11}FN_4O$ . Вирахувано: N, 19,85. Знайдено: N, 19,79.

**(3H-Хіназолін-4-іліден)гідрозид 4-трифторметилметилбензойної кислоти (2.12).** Вихід — 83,8% (метод А); 85,8% (метод Б). Т.пл. — 252-254°C. ІЧ-спектр ( $cm^{-1}$ ): 3282, 2989, 2905, 2857, 2777, 1655, 1614, 1579, 1524, 1469, 1378, 1311, 1167, 1109, 1066, 1013, 935, 900, 854, 823, 758, 687, 625;  $^1H$  ЯМР:  $\delta = 10,65$  (м, 2H, NH), 8,6-7,3 (м, 9H,  $H_{аром}$ ), 2,50 (с, 1H,  $CH_3$ ); МС (APCI):  $m/z = 333 [M + H]^+$ ; МС (EY):  $m/z = 333(7,0)$ ,  $332(38,4)$ ,  $174(7,6)$ ,  $173(90,1)$ ,  $160(9,4)$ ,  $159(100)$ ,  $145(44,9)$ ,  $130(5,3)$ ,  $129(5,4)$ ,

$104(7,6)$ ,  $103(14,3)$ ,  $102(8,7)$ ,  $95(5,3)$ ,  $77(5,7)$ ,  $76(6,5)$ ,  $75(6,6)$ . Емпірична формула  $C_{16}H_{11}F_3N_4O$ . Вирахувано: N, 16,86. Знайдено: N, 16,84.

**2-R-[1,2,4]Триазоло[1,5-с]хіназоліни (3.1-3.12). Загальні методики.**

**Метод А.** До 10 мМ (3H-хіназолін-4-іліден)гідрозиду алкіл(алкаріл-, арил)-карбонової кислоти (2.1-2.12) додають 10 мл льодяної оцтової кислоти і кип'ятять протягом 3-6 год. Розчинник відганяють під вакуумом, а залишок розтирають з водою або водно-спиртовою сумішшю. Утворені осадки 3.1-3.12 відфільтровують та сушать.

**Метод Б.** До розчину 11 мМ відповідної карбонової кислоти в 10 мл безводного діоксану додають 1,95 г (11 мМ) карбонілдіімідазолу та нагрівають на водяній бані при 60-80°C протягом 1 год, захищаючи від вологи повітря за допомогою хлоркальцієвої трубки. Після цього до реакційної суміші при перемішуванні додають 1,6 г (10 мМ) (3H-хіназолін-4-іліден)гідрозину (1.1) і нагрівають протягом 3-5 год. Розчинник відганяють під вакуумом, а залишок розтирають з водою або водно-спиртовою сумішшю. Утворені осадки сполук 3.1, 3.2, 3.4 відфільтровують, сушать.

Синтезовані сполуки (3.1-3.12) — білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, важкорозчинні або розчинні в спиртах, розчинні в діоксані, ДМФА. Для аналізу очищені кристалізацією із пропанолу-2 (3.1-3.6, 3.8, 3.9) або діоксану (3.7, 3.10-3.12). Сполуки 3.1, 3.2, 3.4, отримані за різними методами, не давали депресії температури плавлення, а також мали однакові хромато-мас-спектральні та спектральні характеристики.

**Сполука 3.1.** ІЧ-спектр ( $cm^{-1}$ ): 3096, 3043, 2966, 2924, 2823, 2747, 2623, 1622, 1525, 1492, 1463, 1429, 1371, 1334, 1314, 1282, 1248, 1180, 1102, 1054, 983, 935, 901, 772, 763, 712, 654; МС (EY):  $m/z = 185(9,0)$ ,  $184(100)$ ,  $174(13,6)$ ,  $143(8,7)$ ,  $129(8,8)$ ,  $116(11,5)$ ,  $115(14,3)$ ,  $114(6,2)$ ,  $104(8,2)$ ,  $102(13,2)$ ,  $88(12,4)$ ,  $85(7,3)$ ,  $83(10,4)$ ,  $78(6,4)$ ,  $77(5,3)$ ,  $76(7,8)$ ,  $75(6,4)$ ,  $68(9,6)$ ,  $62(11,6)$ ,  $57(7,8)$ ,  $56(37,5)$ ,  $51(6,0)$ . Емпірична формула  $C_{10}H_8N_4$ . Вирахувано: N, 30,42. Знайдено: N, 30,41.

**Сполука 3.2.** МС (EY):  $m/z = 199(5)$ ,  $198(40)$ ,  $197(52)$ ,  $129(30)$ ,  $128(6)$ ,  $117(6)$ ,  $116(10)$ ,  $115(9)$ ,  $114(10)$ ,  $111(9)$ ,  $103(8)$ ,  $102(32)$ ,  $101(6)$ ,  $90(10)$ ,  $89(12)$ ,  $88(16)$ ,  $87(6)$ ,  $85(8)$ ,  $83(8)$ ,  $76(10)$ ,  $75(12)$ ,  $71(100)$ ,  $69(14)$ ,  $63(8)$ ,  $62(16)$ ,  $57(6)$ ,  $56(15)$ ,  $55(12)$ ,  $51(8)$ ,  $44(6)$ ,  $43(43)$ ,  $41(19)$ ,  $40(6)$ ,  $39(12)$ ,  $32(9)$ ,  $28(32)$ . Емпірична формула  $C_{11}H_{10}N_4$ . Вирахувано: N, 28,26. Знайдено: N, 28,26.

**Сполука 3.3.** МС (EY):  $m/z = 261(16,6)$ ,  $260(89,6)$ ,  $259(100)$ ,  $258(6,0)$ ,  $132(14,5)$ ,  $131(20,0)$ ,  $130(11,0)$ ,  $129(15,8)$ ,  $117(5,5)$ ,  $116(17,6)$ ,  $104(15,4)$ ,  $103(22,0)$ ,  $102(19,9)$ ,  $91(28,0)$ ,  $90(8,9)$ ,  $89(15,4)$ ,  $88(7,5)$ ,  $77(16,1)$ ,  $76(7,8)$ ,  $75(6,1)$ ,  $65(19,1)$ ,  $63(9,2)$ ,  $62(7,2)$ ,  $51(10,6)$ . Емпірична формула  $C_{16}H_{12}N_4$ . Вирахувано: N, 21,52. Знайдено: N, 21,73.

**2-Фенетил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (3.4).** Вихід — 77,8% (метод А); 76,3% (метод Б). Т.пл. —

112-114°C. ІЧ-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3050, 1623, 1602, 1525, 1493, 1464, 1368, 1297, 1249, 1104, 1057, 983, 900, 773, 751, 695, 661;  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta = 9,52$  (с, 1H, H-5), 8,42 (д, 1H,  $J = 8,0$ , H-10), 8,03 (д, 1H,  $J = 8,0$ , H-7), 7,91 (т, 1H,  $J = 7,8$ , H-8), 7,80 (т, 1H,  $J = 7,8$ , H-9), 7,28 (м, 4H, H-2,3,5,6 Ph), 7,17 (м, 1H, H-4 Ph), 3,20-3,18 (м., 4H,  $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ ); МС (APCI):  $m/z = 275$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 276  $[\text{M} + 2]$ ; МС (EУ):  $m/z = 275$  (11,1), 274 (62,3), 273 (69,2), 197 (39,4), 129 (12,3), 128 (5,0), 104 (8,9), 103 (8,1), 102 (14,2), 92 (6,9), 91 (100), 77 (8,9), 65 (18,6), 51 (5,1). Емпірична формула  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4$ . Вирахувано: N, 20.42. Знайдено: N, 20.37.

**2-Феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (3.5).** Вихід — 88,7% (метод А). Т.пл. — 202-204°C. ІЧ-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3056, 1623, 1602, 1518, 1473, 1438, 1360, 1316, 1277, 1253, 1124, 1105, 1024, 899, 782, 771, 721, 688, 637;  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta = 9,68$  (с, 1H, H-5), 8,52 (д, 1H,  $J = 8,0$ , H-10), 8,27 (д, 2H, H-2,6 Ph), 8,07 (д, 1H,  $J = 8,0$ , H-7), 7,94 (т, 1H,  $J = 7,8$ , H-8), 7,84 (т, 1H,  $J = 7,8$ , H-9), 7,56 (м, 3H, H-3,4,5 Ph); МС (APCI):  $m/z = 247$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; МС (EУ):  $m/z = 248$  (1,2), 247 (14,8), 246 (100), 245 (41,6), 129 (6,4), 118 (18,6), 116 (8,7), 115 (6,0), 114 (7,2), 109 (5,6), 102 (9,3), 91 (7,6), 90 (6,1), 89 (12,1), 88 (15,1), 77 (13,7), 76 (5,5), 63 (7,9), 62 (12,5), 51 (7,5). Емпірична формула  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4$ . Вирахувано: N, 22.75. Знайдено: N, 22.83.

**2-(4-Метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (3.6).** Вихід — 93,2% (метод А). Т.пл. — 276-278°C. ІЧ-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1841, 1626, 1520, 1478, 1447, 1356, 1312, 1252, 1173, 1106, 1044, 1013, 958, 923, 899, 842, 822, 784, 760, 739, 708, 649;  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta = 9,36$  (с, 1H, H-5), 8,56 (д, 1H,  $J = 8,1$ , H-10), 8,19 (д, 2H,  $J = 8,0$ , H-2,6 Ph), 8,05 (д, 1H,  $J = 8,1$ , H-7), 7,88 (т, 1H,  $J = 8,0$ , H-8), 7,76 (т, 1H,  $J = 7,9$ , H-9), 7,28 (д, 2H,  $J = 8,0$ , H-3,5 Ph), 2,45 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); МС (APCI):  $m/z = 261$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; МС (EУ):  $m/z = 261$  (15,6), 260 (100), 259 (28,2), 132 (11,1), 131 (12,8), 129 (7,4), 116 (15,3), 115 (5,7), 114 (5,5), 104 (5,4), 103 (7,4), 102 (12,6), 91 (13,6), 90 (8,9), 89 (12,1), 88 (15,0), 77 (8,1), 65 (8,7), 63 (6,6), 62 (10,7), 51 (5,4). Емпірична формула  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4$ . Вирахувано: N, 21.52. Знайдено: N, 21.58.

**2-(2-Бромфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (3.7).** Вихід — 89,6% (метод А). Т.пл. — 162-164°C. МС (APCI):  $m/z = 327$   $[\text{M} + 2]$ , 328  $[\text{M} + 3]$ ; МС (EУ):  $m/z = 327$  (4,4), 326 (93,5), 325 (32,1), 324 (100), 323 (17,8), 245 (29,1), 198 (11,1), 196 (13,0), 190 (8,4), 149 (5,2), 143 (5,8), 129 (17,6), 117 (12,4), 116 (14,1), 115 (14,6), 114 (14,3), 108 (9,1), 103 (5,0), 102 (32,8), 90 (23,8), 89 (24,9), 88 (38,0), 87 (8,9), 76 (14,6), 75 (17,5), 65 (5,0), 64 (6,9), 63 (13,8), 62 (25,2), 51 (8,5). Емпірична формула  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_4$ . Вирахувано: N, 17.23. Знайдено: N, 17.25.

**2-(2-Метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (3.8).** Вихід — 93,5% (метод А). Т.пл. — 142-146°C.  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta = 9,36$  (с, 1H, H-5), 8,56 (д, 1H,  $J = 8,1$ , H-10), 8,19 (д, 2H,  $J = 8,0$ , H-2,6 Ph), 8,05 (д, 1H,  $J = 8,1$ , H-7), 7,88 (т, 1H,  $J = 8,0$ , H-8),

7,76 (т, 1H,  $J = 7,9$ , H-9), 7,28 (д, 2H,  $J = 8,0$ , H-3,5 Ph), 2,45 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); МС (APCI):  $m/z = 277$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; МС (EУ):  $m/z = 277$  (3,6), 276 (13,8), 275 (17,0), 262 (16,1), 261 (9,2), 257 (5,6), 248 (20,7), 247 (100), 246 (16,2), 245 (34,5), 232 (19,1), 231 (11,8), 221 (5,9), 220 (5,0), 159 (6,5), 147 (9,1), 146 (6,0), 145 (57,8), 144 (9,3), 130 (8,3), 129 (27,1), 119 (8,8), 118 (41,6), 117 (5,2), 116 (8,0), 115 (8,8), 114 (6,3), 105 (6,3), 104 (11,2), 103 (12,0), 102 (27,8), 91 (15,0), 90 (14,9), 89 (14,8), 88 (23,1), 81 (6,2), 78 (7,8), 77 (23,8), 76 (11,8), 75 (10,7), 65 (6,0), 64 (9,1), 63 (12,7), 62 (13,4), 51 (8,5). Емпірична формула  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ . Вирахувано: N, 20.28. Знайдено: N, 20.30.

**2-(4-Метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (3.9).** Вихід — 83,3% (метод А). Т.пл. — 194-196°C. ІЧ-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3054, 2834, 1826, 1608, 1516, 1477, 1450, 1435, 1358, 1301, 1244, 1155, 1103, 1028, 898, 827, 783, 762, 746, 708, 650;  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta = 9,56$  (с, 1H, H-5), 8,48 (д, 1H,  $J = 8,0$ , H-10), 8,20 (д, 2H,  $J = 8,3$ , H-2,6 Ph), 8,05 (д, 1H,  $J = 8,1$ , H-7), 7,92 (т, 1H,  $J = 7,6$ , H-8), 7,81 (т, 1H,  $J = 7,6$ , H-9), 8,20 (д, 2H,  $J = 8,3$ , H-3,5 Ph), 3,84 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); МС (APCI):  $m/z = 277$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; МС (EУ):  $m/z = 278$  (1,7), 277 (17,4), 276 (100), 275 (7,7), 261 (14,5), 233 (26,8), 133 (9,2), 129 (7,1), 105 (8,3), 102 (9,8), 90 (6,9), 88 (8,7), 77 (10,0), 76 (5,6), 63 (5,7), 62 (7,1), 51 (5,6). Емпірична формула  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ . Вирахувано: N, 20.28. Знайдено: N, 20.28.

**2-(4-Фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (3.11).** Вихід — 78,6% (метод А). Т.пл. — 268-269°C. ІЧ-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3065, 1626, 1603, 1478, 1444, 1416, 1359, 1253, 1220, 1148, 1123, 1093, 1046, 1008, 899, 841, 818, 783, 764, 747, 708, 648;  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta = 9,62$  (с, 1H, H-5), 8,52 (д, 1H,  $J = 7,6$ , H-10), 8,31 (м, 2H, H-2,6 Ph), 8,08 (д, 1H,  $J = 7,6$ , H-7), 7,98-7,80 (м, 2H, H-8, 9), 7,40 (м, 2H, H-3,5 Ph); МС (APCI):  $m/z = 265$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 266  $[\text{M} + 2]$ ; МС (EУ):  $m/z = 266$  (1,1), 265 (15,2), 264 (100), 263 (42,3), 136 (18,9), 129 (7,3), 118 (6,0), 116 (7,1), 115 (9,5), 114 (8,2), 109 (8,9), 107 (6,7), 102 (8,3), 88 (17,6), 75 (6,8), 62 (12,6). Емпірична формула  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_4$ . Вирахувано: N, 21.20. Знайдено: N, 21.22.

**2-(4-Триформетилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (3.12).** Вихід — 86,4% (метод А). Т.пл. — 220-224°C. ІЧ-спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1625, 1517, 1479, 1417, 1359, 1318, 1167, 1103, 1063, 1012, 898, 849, 773, 757, 717, 678; МС (APCI):  $m/z = 315$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; МС (EУ):  $m/z = 315$  (15,9), 314 (100), 313 (41,7), 305 (5,4), 186 (10,3), 173 (5,0), 145 (5,5), 143 (6,7), 129 (7,8), 120 (7,4), 118 (4,6), 116 (8,2), 115 (11,1), 114 (9,4), 102 (12,9), 89 (6,6), 88 (19,2), 87 (6,2), 85 (8,7), 83 (11,3), 76 (5,0), 75 (6,4), 62 (12,3), 51 (4,0). Емпірична формула  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4$ . Вирахувано: N, 17.83. Знайдено: N, 17.82.

**2-(5-R-2H-[1,2,4]Триазол-3-іл)феніламіни (4.1-4.12).** Загальні методики.

*Метод А.* До 10 мМ 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (3.1-3.12) додають 10 мл концентрованої хлористоводневої кислоти і кип'ячать протягом 10-20 хв. Реагент відганяють під вакуумом,

залишок розтирають з водою, додають 5% розчин натрію ацетату до рН 5-6. Утворені осадки **4.1-4.12** відфільтровують та сушать.

**Метод Б.** До 10 мМ 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (**3.1, 3.3, 3.5, 3.6**) у 10 мл метанолу додають 2 мл (40 мМ) гідрозин гідрату і кип'ячать протягом 1-1,5 год. Розчинник відганяють під вакуумом, залишок розтирають з водою і нейтралізують хлористоводневою кислотою до рН 5-6. Утворені осадки **4.1, 4.3, 4.5, 4.6** відфільтровують та сушать.

**Метод В.** До 10 мл 10% розчину натрію(калію) гідроксиду в метанолі або розчину приготовленого з 1 г натрію металічного в 10 мл метанолу додають 10 мМ 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (**3.1, 3.3, 3.5, 3.6**) і кип'ячать протягом 1 год. Розчинник відганяють під вакуумом, залишок розтирають з водою і нейтралізують хлористоводневою кислотою до рН 5-6. Утворені осадки **4.1, 4.3, 4.5, 4.6** відфільтровують та сушать.

Синтезовані сполуки (**4.1-4.12**) — білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в спиртах, діоксані та ДМФА. Для аналізу були очищені кристалізацією із пропанолу-2. Сполуки **4.1, 4.3, 4.5, 4.6**, отримані різними методами, не давали депресії температури плавлення, а також мали однакові ПМР- та хромато-мас-спектральні дані.

**2-(5-Метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламін (4.1).** Вихід — 94,5% (метод А); 58,3% (метод Б); 48,5% (метод В). Т.пл. — 136-140°C. ІЧ-спектр (см<sup>-1</sup>): 3366, 3140, 3052, 2915, 2848, 1609, 1555, 1503, 1452, 1361, 1304, 1234, 1151, 1104, 1053, 979, 945, 834, 748, 717, 650; <sup>1</sup>Н ЯМР: δ = 13,83/13,71 (с, 1Н, NH), 7,89/7,75 (д, 1Н, Н-6 PhNH<sub>2</sub>), 7,14/7,06 (т, 1Н, Н-4 PhNH<sub>2</sub>), 6,83/6,75 (д, 1Н, Н-3 PhNH<sub>2</sub>), 6,64/6,56 (т, 1Н, Н-5 PhNH<sub>2</sub>), 6,39 (уш.с, 1Н, NH<sub>2</sub>), 2,39 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>); МС (АРСІ): *m/z* = 175 [М + Н]<sup>+</sup>, 176 [М + 2]; МС (ЕУ): *m/z* = 175(12,9), 174(100), 131(5,9), 119(5,0), 118(10,6), 104(32,6), 91(5,8), 78(8,4), 77(11,7), 65(5,2), 57(28,5), 56(14,0), 51(6,8). Емпірична формула C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>. Вирахувано: N, 32,16. Знайдено: N, 32,15.

**2-(5-Етил-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламін (4.2).** Вихід — 74,2% (метод А). Т.пл. — 160-162°C. ІЧ-спектр (см<sup>-1</sup>): 3464, 3353, 3027, 2977, 2873, 2735, 2639, 1618, 1599, 1561, 1487, 1431, 1418, 1319, 1250, 1157, 1099, 1058, 923, 741, 719; МС (АРСІ): *m/z* = 189 [М + Н]<sup>+</sup>, 190 [М + 2]; МС (ЕУ): *m/z* = 189 (6,8), 188(100), 187(20,5), 119(6,5), 118(9,8), 91(5,2). Емпірична формула C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>. Вирахувано: N, 29,76. Знайдено: N, 29,78.

**2-(5-Бензил-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламін (4.3).** Вихід — 99,8% (метод А); 48,3% (метод Б); 48,3% (метод В). Т.пл. — 128-130°C. ІЧ-спектр (см<sup>-1</sup>): 3354, 3150, 3059, 2903, 2810, 2761, 1604, 1580, 1554, 1479, 1430, 1385, 1324, 1291, 1272, 1237, 1146, 1100, 1047, 983, 875, 778, 753, 731, 716, 697, 668; <sup>1</sup>Н ЯМР: δ = 13,91/13,85 (с, 1Н, NH), 7,91/7,68 (д, 1Н, *J* = 7,8, Н-6 PhNH<sub>2</sub>), 7,33 (м, 4Н, Н-2,3,5,6

Ph), 7,25 (м, 1Н, Н-4 Ph), 7,14/7,06 (т, 1Н, *J* = 7,8, Н-4 PhNH<sub>2</sub>), 6,79/6,75 (д, 1Н, Н-3 PhNH<sub>2</sub>), 6,59 (т, 1Н, Н-5 PhNH<sub>2</sub>), 6,71/6,36 (уш.с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 4,16/4,05 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>); МС (АРСІ): *m/z* = 250 [М] 251 [М + Н]<sup>+</sup>; МС (ЕУ): *m/z* = 251(17,2), 250(100), 249(10,1), 133(5,4), 132(5,3), 131(8,3), 119(5,3), 118(9,4), 116(7,7), 105(7,7), 104(29,5), 103(8,3), 92(6,1), 91(47,9), 77(16,6), 65(13,9), 51(7,2). Емпірична формула C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>. Вирахувано: N, 22,38. Знайдено: N, 22,36.

**2-(5-Фенетил-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламін (4.4).** Вихід — 91,6% (метод А). Т.пл. — 104-106°C. ІЧ-спектр (см<sup>-1</sup>): 3449, 3348, 3131, 3059, 2999, 2919, 2850, 1618, 1601, 1554, 1507, 1485, 1469, 1452, 1405, 1335, 1262, 1224, 1153, 1128, 1030, 985, 784, 749, 739, 696, 667; <sup>1</sup>Н ЯМР: δ = 7,88 (д, 1Н, *J* = 7,8, Н-6 PhNH<sub>2</sub>), 7,25 (м, 4Н, Н-2,3,5,6 Ph), 7,16 (м, 2Н, Н-4 Ph, Н-4 PhNH<sub>2</sub>), 6,87 (д, 1Н, *J* = 8,0, Н-3 PhNH<sub>2</sub>), 6,69 (т, 1Н, *J* = 7,6, Н-5 PhNH<sub>2</sub>), 3,07 (с, 4Н, (CH<sub>2</sub>)Ph); МС (АРСІ): *m/z* = 265 [М + Н]<sup>+</sup>, 266 [М + 2]; МС (ЕУ): *m/z* = 266(2,1), 265(19,3), 264(100), 263(49,1), 248(6,3), 187(44,2), 173(8,6), 145(7,3), 132(5,8), 128(6,2), 119(17,2), 118(34,4), 117(7,4), 116(5,3), 115(5,8), 105(5,5), 104(18,5), 103(5,4), 92(13,6), 91(84,7), 78(8,5), 77(22,7), 69(9,6), 65(23,0), 51(8,6). Емпірична формула C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>. Вирахувано: N, 21,20. Знайдено: N, 21,22.

**2-(5-Феніл-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламін (4.5).** Вихід — 98,1% (метод А); 93,5% (метод Б); 90,4% (метод В). Т.пл. — 202-206°C. ІЧ-спектр (см<sup>-1</sup>): 3373, 3124, 3058, 2995, 2917, 2858, 2796, 1611, 1553, 1492, 1468, 1440, 1386, 1301, 1250, 1144, 979, 845, 768, 750, 717, 691, 665; <sup>1</sup>Н ЯМР: δ = 8,08 (д, 2Н, *J* = 8,0, Н-2,6 Ph), 7,86 (д, 1Н, *J* = 7,8, Н-6 PhNH<sub>2</sub>), 7,51 (д, 2Н, *J* = 8,0, Н-3,5 Ph), 7,45 (т, 1Н, *J* = 7,6, Н-4 Ph), 7,13 (д, 1Н, *J*<sup>3</sup> = 7,6, *J*<sup>4</sup> = 1,2, Н-4 PhNH<sub>2</sub>), 6,82 (д, 1Н, *J* = 8,0, Н-3 PhNH<sub>2</sub>), 6,72 (уш.с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 6,67 (т, 1Н, *J* = 7,6, Н-5 PhNH<sub>2</sub>); МС (АРСІ): *MI/z* = 237 [М + Н]<sup>+</sup>, 238 [М + 2]; МС (ЕУ): *MI/z* = 237(15,6), 236(100), 207(6,0), 119(9,7), 118(21,7), 105(7,0), 104(38,6), 91(17,4), 90(7,2), 78(9,0), 77(27,1), 63(5,1), 51(9,1). Емпірична формула C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>. Вирахувано: N, 23,71. Знайдено: N, 23,69.

**2-[5-(4-Метилфеніл)-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл]феніламін (4.6).** Вихід — 97,6% (метод А); 95,9% (метод Б); 95,9% (метод В). Т.пл. — 176-180°C. ІЧ-спектр (см<sup>-1</sup>): 3381, 3141, 3038, 3001, 2909, 2851, 1600, 1491, 1416, 1300, 1154, 1039, 981, 932, 831, 738, 705, 677; <sup>1</sup>Н ЯМР: δ = 7,98 (д, 2Н, *J* = 8,0, Н-2,6 Ph), 7,88 (д, 1Н, *J* = 7,6, Н-6 PhNH<sub>2</sub>), 7,32 (д, 2Н, *J* = 8,0, Н-3,5 Ph), 7,12 (т, 1Н, *J*<sup>3</sup> = 7,6, *J*<sup>4</sup> = 1,4, Н-4 Ph NH<sub>2</sub>), 6,82 (д, 1Н, *J* = 8,0, Н-3 PhNH<sub>2</sub>), 6,66 (уш.с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 6,62 (т, 1Н, *J* = 7,6, Н-5 PhNH<sub>2</sub>), 2,75 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>); МС (АРСІ): *MI/z* = 251 [М + Н]<sup>+</sup>, 252 [М + 2]; МС (ЕУ): *MI/z* = 252(1,2), 251(16,3), 250(100), 221(7,8), 133(7,3), 132(18,8), 131(11,8), 118(7,2), 105(9,9), 104(49,6), 91(20,3), 90(5,3), 78(12,4), 77(18,5), 65(7,5), 51(7,7).

Емпірична формула  $C_{15}H_{14}N_4$ . Вирахувано: N, 22.38. Знайдено: N, 22.39.

**2-[5-(2-Бромфеніл)-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл]феніламін (4.7).** Вихід — 81,6% (метод А). Т.пл. — 142-146°C. ІЧ-спектр ( $cm^{-1}$ ): 3432, 3312, 1619, 1489, 1456, 1320, 1274, 1156, 1105, 1023, 988, 768, 745, 730, 645;  $^1H$  ЯМР:  $\delta = 7,93$  (д, 1H,  $J = 7,3$ , Н-3 Ph), 7,85/7,75 (д, 1H,  $J = 7,3$ , Н-6 Ph), 7,80/7,69 (д, 1H,  $J = 7,8$ , Н-6 Ph NH<sub>2</sub>) 7,53/7,49 (д, 1H,  $J = 7,3$ , Н-5 Ph), 7,43/7,38 (д, 1H,  $J = 7,3$ , Н-4 Ph), 7,26 (т, 1H,  $J = 7,8$ , Н-4 PhNH<sub>2</sub>), 7,02 (д, 1H,  $J = 7,8$ , Н-3 PhNH<sub>2</sub>), 6,85/6,81 (т, 1H,  $J = 7,8$ , Н-5 PhNH<sub>2</sub>), 5,86 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>); МС (АРСІ):  $MI/z = 315$  [M], 317 [M + 2]; МС (ЕУ):  $MI/z = 317$ (13,2), 316(97,7), 315(12,9), 314(100), 236(7,4), 198(8,3), 196(9,6), 133(7,2), 131(5,7), 129(8,8), 119(5,8), 118(14,1), 117(6,7), 106(5,5), 105(11,8), 104(92,1), 103(31,2), 102(17,4), 91(14,5), 90(21,8), 89(14,0), 88(7,3), 85(5,4), 79(7,1), 78(22,5), 77(38,3), 76(13,1), 75(8,0), 65(9,2), 64(7,9), 63(11,6), 62(6,1), 52(7,0), 51(15,5). Емпірична формула  $C_{14}H_{11}BrN_4$ . Вирахувано: N, 17.78. Знайдено: N, 17.77.

**2-[5-(2-Метоксифеніл)-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл]феніламін (4.8).** Вихід — 90,6% (метод А). Т.пл. — 122-124°C. ІЧ-спектр ( $cm^{-1}$ ): 3393, 3305, 3273, 3209, 1589, 1456, 1304, 1255, 1156, 1109, 1023, 988, 757, 747, 738, 720, 688;  $^1H$  ЯМР:  $\delta = 13,74$  (с, 1H, NH), 8,17 (д, 1H, Н-6 Ph), 8,02 (д, 1H, Н-6 PhNH<sub>2</sub>), 7,49 (д, 1H,  $J = 8,0$ , Н-3 Ph), 7,11 (м, 2H, Н-4 Ph NH<sub>2</sub>, Н-5 Ph), 6,79 (д, 1H,  $J = 7,8$ , Н-3 PhNH<sub>2</sub>), 6,62 (т, 1H,  $J = 7,6$ , Н-5 PhNH<sub>2</sub>), 6,44 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,98 (с, 2H, OCH<sub>3</sub>); МС (АРСІ):  $MI/z = 267$  [M + H]<sup>+</sup>; МС (ЕУ):  $MI/z = 268$ (1,8), 267(16,9), 266(100), 265(8,2), 252(8,1), 248(6,3), 237(6,7), 236(9,3), 223(10,0) 146(9,3), 133(6,6), 132(5,5), 119(24,3), 118(35,9), 105(19,6), 104(48,6), 103(5,8), 102(5,1), 92(5,8), 91(19,1), 90(9,2), 85(9,1), 83(11,8), 79(7,4), 78(16,1), 77(38,8), 76(6,6), 65(8,6), 64(6,1), 63(6,4), 51(15,5). Емпірична формула  $C_{15}H_{14}N_4O$ . Вирахувано: N, 21.04. Знайдено: N, 21.03.

**2-[5-(4-Метоксифеніл)-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл]феніламін (4.9).** Вихід — 91,3% (метод А). Т.пл. — 180-184°C; МС (АРСІ):  $MI/z = 267$  [M + H]<sup>+</sup>, 268 [M + 2]; МС (ЕУ):  $MI/z = 268$ (1,9), 267(18,5), 266(100), 223(7,0), 148(10,5), 133(30,5), 119(5,6), 118(5,2), 105(17,9), 104(40,5), 91(8,1), 90(5,8), 78(12,6), 77(16,3), 76(5,7), 65(5,4), 63(5,1), 51(9,4). Емпірична формула  $C_{15}H_{14}N_4O$ . Вирахувано: N, 21.04. Знайдено: N, 21.04.

**2-[5-(4-Хлорфеніл)-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл]феніламін (4.10).** Вихід — 99,9% (метод А). Т.пл. —

236-238°C. ІЧ-спектр ( $cm^{-1}$ ): 3372, 2855, 1615, 1554, 1492, 1465, 1448, 1417, 1229, 1125, 1095, 1013, 986, 839, 775, 743, 704, 673;  $^1H$  ЯМР:  $\delta = 8,12$  (д, 2H,  $J^3 = 8,8$ ,  $J^4 = 2,4$ , Н-2,6 Ph), 7,89 (д, 1H, Н-6 PhNH<sub>2</sub>), 7,58 (д, 2H,  $J = 8,8$ , Н-3,5 Ph), 7,23 (т, 1H,  $J = 7,6$ , Н-4 PhNH<sub>2</sub>), 6,97 (д, 1H,  $J = 7,8$ , Н-3 PhNH<sub>2</sub>), 6,79 (т, 1H,  $J = 7,6$ , Н-5 PhNH<sub>2</sub>), 5,40 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>); МС (АРСІ):  $MI/z = 271$  [M + H]<sup>+</sup>; МС (ЕУ):  $MI/z = 273$ (4,9), 272(37,9), 271(14,1), 270(100), 154(9,6), 153(9,3), 152(21,8), 129(4,4), 127(5,3), 125(15,7), 119(7,2), 118(8,3), 111(11,2), 105(12,6), 104(63,4), 103(8,6), 102(7,5), 91(10), 90(19,1), 89(7,6), 85(8,3), 83(6,3), 79(6,6), 78(17,1), 77(26,6), 76(8,3), 75(10,7), 71(5,5), 69(9,4), 65(6,2), 63(9,8), 57(8,1), 55(6,2), 52(6,2), 51(10,8). Емпірична формула  $C_{14}H_{11}ClN_4$ . Вирахувано: N, 20.70. Знайдено: N, 20.68.

**2-[5-(4-Фторфеніл)-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл]феніламін (4.11).** Вихід — 99,6% (метод А). Т.пл. — 240-244°C. ІЧ-спектр ( $cm^{-1}$ ): 3375, 3137, 3076, 3041, 3003, 2921, 2862, 2812, 1609, 1556, 1531, 1494, 1469, 1424, 1312, 1220, 1156, 1095, 1040, 980, 841, 814, 775, 747, 727, 705, 677, 618;  $^1H$  ЯМР:  $\delta = 8,15$  (м, 2H, Н-2,6 Ph), 7,91 (д, 1H,  $J = 7,6$ , Н-6 PhNH<sub>2</sub>), 7,34 (д, 2H,  $J = 8,9$ , Н-3,5 Ph), 7,20 (т, 1H,  $J^3 = 7,8$ ,  $J^4 = 1,4$ , Н-4 Ph NH<sub>2</sub>), 6,95 (д, 1H,  $J = 7,8$ , Н-3 PhNH<sub>2</sub>), 6,76 (т, 1H,  $J = 7,6$ , Н-5 PhNH<sub>2</sub>), 4,80 (уш.с, 2H, NH<sub>2</sub>); МС (АРСІ):  $MI/z = 255$  [M + H]<sup>+</sup>, 256 [M + 2]; МС (ЕУ):  $MI/z = 256$ (1,5), 255(15,0), 254(100), 137(9,5), 136(19,6), 109(18,4), 105(8,0), 104(36,9), 95(10,1), 78(9,3), 77(13,2), 51(6,8). Емпірична формула  $C_{14}H_{11}FN_4$ . Вирахувано: N, 22.03. Знайдено: N, 22.03.

**2-[5-(4-Трифторметилфеніл)-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл]феніламін (4.12).** Вихід — 96,7% (метод А). Т.пл. — 258-260°C. ІЧ-спектр ( $cm^{-1}$ ): 3369, 3126, 3059, 3040, 2995, 2919, 2858, 2808, 1615, 1554, 1494, 1469, 1423, 1321, 1156, 1113, 1104, 1064, 1014, 979, 941, 850, 774, 754, 717, 702, 669;  $^1H$  ЯМР:  $\delta = 14,22$  (с, 1H, NH), 8,28 (д, 2H,  $J = 8,1$ , Н-2,6 Ph), 7,85 (д, 2H,  $J = 8,1$ , Н-3,5 Ph), 7,79 (д, 1H,  $J = 7,6$ , Н-6 PhNH<sub>2</sub>), 7,16 (т, 1H,  $J^3 = 7,8$ ,  $J^4 = 1,4$ , Н-4 Ph NH<sub>2</sub>), 6,84 (д, 1H,  $J = 7,8$ , Н-3 PhNH<sub>2</sub>), 6,75 (уш.с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,62 (т, 1H,  $J = 7,6$ , Н-5 PhNH<sub>2</sub>); МС (АРСІ):  $MI/z = 305$  [M + H]<sup>+</sup>, 306 [M + 2]; МС (ЕУ):  $MI/z = 306$ (1,5), 305(17,5), 304(100), 187(10,1), 186(10,7), 145(9,5), 119(8,3), 118(11,2), 105(9,0), 104(51,4), 78(13,4), 77(20,0), 65(5,2), 51(10,2). Емпірична формула  $C_{15}H_{11}F_3N_4$ . Вирахувано: N, 18.41. Знайдено: N, 18.42.

## Література

1. Petric A., Tisler M., Stanovnik B. // *Monatsch. Chem.* — 1985. — Vol. 116. — P. 1309-1320.
2. Francis J.E., Cash W.D., Psychoyos S. et al. // *J. Med. Chem.* — 1988. — Vol. 31, №5. — P. 1014-1020.
3. Dalpiaz A., Bertolasi V., Ferretti V., Borea P.A. // *J. Chem. Crystallogr.* — 1997. — Vol. 27, №1. — P. 59-66.
4. Верещагина Н.Н., Постовский И.Я., Мерцалов С.Л. // *ХГС.* — 1967. — №6. — С. 1096-1099.
5. Уломский Е.Н., Воронин В.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* — 2001. — №4. — С. 655-661.
6. Maiboroda D., Babaev E. // *J. Org. Chem.* — 1997. — №62. — P. 7100.



7. Pat. USA 5688803. C 07 D 487/04. / B. Buttelmann (Germany), T. Godel (Switzerland), L. Gross, M.-P.H. Neidhart (France), C. Reimer (Germany), R. Wyler (Switzerland); Hoffmann-La Roche Inc. (USA). — Заявл.: 16.05.1995. Оpubл.: 18.11.1997.
8. Gatta F., Del Giudice M.R., Borioni A. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 28. — P. 569-576.
9. Rivkees S.A., Lasbury M.E., Barbhuiya H. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270. — P. 20485-20490.
10. Kim Y.C., Ji X.D., Jacobson K.A. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39. — P. 4142-4148.
11. Baraldi P.G., Cacciari B., Spalluto G. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39. — P. 1164-1171.
12. Kim S.-K., Gao Z.-G., Van Rompaey P. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46. — P. 4847-4859.
13. Yasuda N., Inoue T., Horizoe T. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 459. — P. 159-166.
14. Pat. European 0181282. C 07 D 487/04 / J.E. Francis, K.O. Gelotte (USA); Ciba-Geigy Corp. (USA). — Заявл.: 25.09.1985. Оpubл.: 14.05.1986.
15. Pat. USA 4713383. A 61 K 31/505 / J.E. Francis, K.O. Gelotte (USA); Ciba-Geigy Corp. (USA). — Заявл.: 26.03.1986. Оpubл.: 15.12.1987.
16. Pat. Australia 709190. C 07 D 221/90 / K.A. Jacobson, J.-L. Jiang, Y.-C. Kim, Y. Karton, A.M.V. Rhee (USA); US Health (USA). — Заявл.: 29.01.1997. Оpubл.: 26.08.1999.
17. Pat. Australia 5717199. A 61 K 31/34 / K.A. Jacobson, J.-L. Jiang, Y.-C. Kim, Y. Karton, A.M.V. Rhee (USA); US Health (USA). — Заявл.: 01.11.1999. Оpubл.: 17.02.2000.
18. Pat. USA 2004/0142952. C 07 D 487/14 / T. Okamura, Y. Kurogi, H. Nishikawa (JP). — Заявл.: 01.02.2002. Оpubл.: 22.07.2004.
19. Pat. USA 5631261. C 07 D 487/04 / R. Schlecker, H.-J. Treiber, B. Behl, H.P. Hofmann (Germany); BASF AG (Germany). — Заявл.: 27.11.1993. Оpubл.: 20.05.1997.
20. Карпенко О.В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразінохіназоліну та їх біологічна активність: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. — Львів, 2007. — 24 с.
21. Potts K.T., Brugel E.G. // *J. Org. Chem.* — 1970. — Vol. 35, №10. — P. 3448-3451.
22. Breuer H. // *Tetrahedron Lett.* — 1976. — Vol. 17, №23. — P. 1935-1938.
23. Нестерова Н.О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 4-гідразінохіназоліну: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — К., 2005. — 24 с.
24. Казіцина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. — М.: Высш. шк., 1971. — 264 с.
25. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. Основы масс-спектрометрии органических соединений. — М.: Наука/Интерпериодика, 2001. — 286 с.
26. Armarego W.L.F. Quinazolines. *The chemistry of heterocyclic compounds.* — N.-Y.: Interscience publ. Ltd., 1967. — 539 p.

Надійшла до редакції 05.11.2009 р.