

УДК 547.792'547.856.1.057

## ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ 2-(5-R-[1,2,4]ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНІЛАМІНІВ. ПОВІДОМЛЕННЯ 2

С.І.Коваленко, В.О.Волошина, М.О.Литвиненко, Г.Г.Берест, Р.І.Зубатюк\*

Запорізький державний медичний університет  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. E-mail: kovalenkosergiy@gmail.com

\* НТК "Інститут монокристалів" НАН України

*Ключові слова:* гетероциклізація; 2-(5-R-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламіни;  
2-R-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-5-они

**2-(5-R-[1,2,4]Триазол-3-іл)феніламіни у реакції з N,N-карбонілдіімідазолом утворюють 2-R-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-5-они. Досліджена реакція алкілювання 2-R-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-5-онів. Будову синтезованих сполук підтверджено рентгеноструктурним та спектральними методами аналізу.**

**HETEROCYCLIZATION BASED ON 2-(5-R-[1,2,4]TRIAZOLO-3-YL)PHENYLAMINES. MESSAGE 2**  
**S.I.Kovalenko, V.O.Voloshina, M.O.Litvinenko, G.G.Berest, R.I.Zubatyuk**  
**2-(5-R-[1,2,4]Triazolo-3-yl)phenylamines in the reaction with N,N-carbonyldiimidazole form 2-R-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-ones. Alkylation of 2-R-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-ones has been investigated. The structures of the compounds synthesized have been confirmed by the X-ray and spectral data.**

**ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВЕ 2-(5-R-[1,2,4]ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНИЛАМИНІВ. СООБЩЕНИЕ 2**  
**С.И.Коваленко, В.А.Волошина, Н.А.Литвиненко, Г.Г.Берест, Р.И.Зубатюк**  
**2-(5-R-[1,2,4]Триазол-3-ил)фениламини в реакции с N,N-карбонилдиимидазолом образуют 2-R-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хиназолин-5-оны. Исследована реакция алкилирования 2-R-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хиназолин-5-онов. Строение синтезированных веществ подтверждено рентгеноструктурным и спектральными методами анализа.**

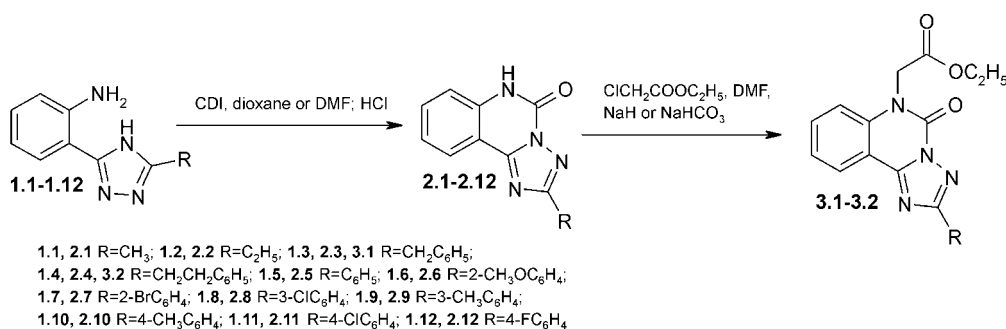
5-Заміщені 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназоліни останнім часом привертають особливу увагу як об'єкти пошуку біологічно активних речовин [1-10]. Так, фармакологічні дослідження ряду 2-(тет)арил-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-5(6H)-онів дозволили виявити перспективні анксиомодулятори, дія яких опосередкована впливом на бензодіазепінові рецептори [7-9]; (5-оксо-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-2-іл)карбонові кислоти та їх похідні рекомендують для лікування нейродегенеративних хвороб та нейротоксичних розладів ЦНС [7, 8]. У продовження досліджень щодо синтезу [1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолінів, а також враховуючи вищенаведене, нами було поставлено мету розробити методи синтезу 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-5(6H)-онів.

Як повідомлялось у попередній роботі [13, 14], 2-(5-R-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламіни за рахунок прототропної таутомерії у реакціях гетероциклізації можуть утворювати як s-триазоло[1,5-c]хіназоліни, так і ізомерні [4,3-c]-серії. У зв'язку з цим безперечний інтерес становить вивчення перебігу взаємодії 2-(5-R-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламінів (**1.1-1.12**) з N,N-карбонілдіімідазолом (CDI).

Встановлено, що гетероциклізація сполук **1.1-1.12** з N,N-карбонілдіімідазолом у DMF приво-

дить до індивідуальних речовин **2.1-2.12** (схема). Крім того, для підтвердження перебігу гетероциклізації була досліджена реакція алкілювання сполук **2.3, 2.4** етиловим естером хлороцтової кислоти в DMF при наявності еквімолекулярних кількостей натрію гідриду або натрію гідрокарбонату (схема).

Порівняльний аналіз фізико-хімічних методів дослідження ( $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-, мас-спектри та рентгеноструктурний аналіз) показав, що в даному випадку утворюються сполуки **2.1-2.12**, які представляють собою 2-R-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-5-они. Так, у  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах зазначених сполук спостерігаються слабкопольні синглетні сигнали NH-протону амідного зв'язку при 12.41-12.21 м.ч. та характеристичні сигнали протонів триазолохіназолінового циклу (д, H-10, т, H-9, д., H-7 та т, H-8). Також сполуки **2.1-2.12** характеризуються сигналами протонів функціонального замісника положення 2 [15]. У спектрах сполук **3.1-3.4**, окрім протонів триазолохіназолінового циклу, резонують характеристичні синглетні протону  $-\text{NC}\underline{\text{H}}_2$ -групи при 5.17-4.01 м.ч., сигнали аліфатичних протонів. У спектрі  $^{13}\text{C}$  ЯМР сполуки **3.1** у сильних полях спостерігаються чотири  $sp^3$ -гібризовані атоми вуглецю, які згідно



Схема

з хімічними зсувами належать до наступних структур:  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$  (14.49 м.ч.),  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$  (34.56),  $\text{-N-CH}_2\text{-}$  (45.72 м.ч.) та  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$  (62.01 м.ч.). Найбільш дезекранованими є атоми вуглецю  $\text{C=O}$  групи, а саме ацильного залишку (168.21 м.ч.) та положення 5 (152.66 м.ч.). Таким чином, положення та розщеплення сигналів у спектрах  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР знаходяться у відповідності з запропонованими структурами і однозначно доводять їх будову та N-регіоселективне алкілювання.

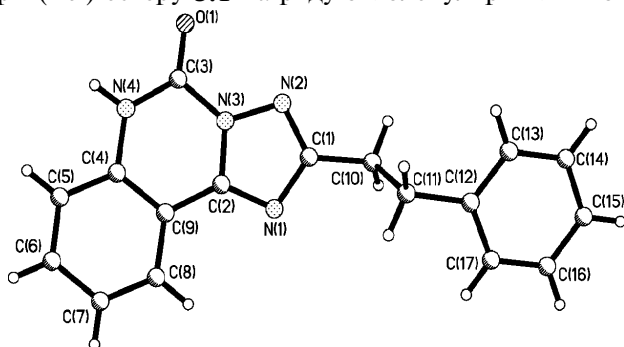
На користь перебігу реакції гетероциклізації сполук **2.1-2.12**, **3.1** та **3.2** також свідчать дані хромато-мас-спектрів. Так, у хромато-мас-спектрах (APCI) сполук **2.1-2.12**, **3.1** та **3.2** реєструються інтенсивні піки молекулярних іонів  $[\text{M}]$  та  $[\text{M}+1]$ . Мас-спектри (ЕУ) сполук **2.1-2.12** на ряду з молекулярним піком  $\text{M}^{+\bullet}$  містять іони  $\text{M}^{+1}$ . Основним характеристичним напрямком фрагментації зазначених сполук є послідовне ілімування Н та СО із  $\text{M}^{+\bullet}$ . Важливо відмітити, що стабільність та інтенсивність іону  $[\text{M-CO}]^+$  визначається замісником положення 2. Наступний розпад іону  $[\text{M-CO}]^+$  пов'язаний з розривом зв'язків  $\text{C}(10\text{b})\text{-N}(1)$  та  $\text{N}(3)\text{-N}(4)$  з відщепленням амідинового фрагменту ( $m/z$  131, 145, 118, 147, 150, 131, 136 для сполук **2.3**, **2.4**, **2.5**, **2.6**, **2.8**, **2.9** та **2.12** відповідно) та іону з  $m/z$  117. Для сполук **2.2**, **2.3**, **2.4**, **2.6** з донорним замісником у положенні 2, окрім вищезазначеної фрагментації, характерний паралельний розпад молекулярного піку  $\text{M}^{+\bullet}$  по зв'язках  $\text{C}(10\text{b})\text{-N}(1)$  та  $\text{N}(3)\text{-N}(4)$  з утворенням 2-оксохіназолінового біциклу з  $m/z$  145. Важливо зазначити, що наведена деструкція триазольного циклу характерна для 1,2,4-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів [11-14]. Мас-спектри (ЕУ) естеру **3.1** на ряду з молекулярним піком

$\text{M}^{+\bullet}$  характеризуються утворенням іонів  $[\text{M-C}_2\text{H}_5]^+$  та  $[\text{M-COOC}_2\text{H}_5]^+$ . Наступний розпад іону  $[\text{M-COOC}_2\text{H}_5]^+$  пов'язаний з розривом зв'язків  $\text{C}(10\text{b})\text{-N}(1)$  та  $\text{N}(3)\text{-N}(4)$  з утворенням фрагментів з  $m/z$  159 та 131. Тоді як для сполуки **3.2** утворення останніх зовсім не спостерігається, а характерна поетапна фрагментація по одинарних зв'язках:  $[\text{M-C}_2\text{H}_5]^+$ ,  $[\text{M-OC}_2\text{H}_5]^+$ ,  $[\text{M-COOC}_2\text{H}_5]^+$ ,  $[\text{M-CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$ ,  $[\text{M-C}_6\text{H}_5]^+$ ,  $[\text{M-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ ,  $[\text{M-CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ , що можна пояснити більш вираженими донорними властивостями замісника. Особливістю мас-спектрів сполук **2.3**, **2.4**, **2.5**, **3.1** та **3.2** є наявність інтенсивного піку молекулярного іону з  $m/z$  91 (95,2-27,5%), який характеризує класичний "бензильний розпад" [16].

Спектри ІЧ діапазону сполук **2.1-2.12**, **3.1** та **3.2** мають високоінтенсивні валентні коливання  $\nu_{\text{C=O}}$ -групи при 1745-1712  $\text{cm}^{-1}$  та смугу  $\nu_{\text{NH}}$  при 3495-3220  $\text{cm}^{-1}$  і 3190-3111  $\text{cm}^{-1}$ . Крім того, сполуки характеризують валентні коливання зв'язку  $=\text{C-H}$  ароматичної системи при 3094-3026  $\text{cm}^{-1}$ , а  $\nu_{\text{C=C}}$  коливання зв'язку ароматичного кільця — при 1589-1468  $\text{cm}^{-1}$  та неплоскі деформаційні коливання  $\gamma(\text{C-H})$  при 850-666  $\text{cm}^{-1}$  [63]. Для сполук **2.1-2.4**, **2.6**, **2.9**, **2.10**, **3.1**, **3.2** характерними є також інтенсивні смуги поглинання при 2960-2850  $\text{cm}^{-1}$ , які відносяться до  $\nu_{\text{s}}$  та  $\nu_{\text{as}}$  коливанням  $\text{CH}_3\text{-}$  та  $\text{CH}_2\text{-}$ груп.

Додатковим підтвердженням утворення 5-*R*-6-*H*-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-онів є рентгеноструктурне дослідження сполуки **2.4** (рис. 1, 2). Трициклічний фрагмент плоский. Замісник при атомі  $\text{C}(1)$  знаходиться в *ap*-конформації (торсійний кут  $\text{C}(1)\text{-C}(10)\text{-C}(11)\text{-C}(12)$  174.9(3) $^\circ$ ) і сильно розвернутий відносно площини поліциклічного фрагменту (торсійний кут  $\text{N}(1)\text{-C}(1)\text{-C}(10)\text{-C}(11)$  -62.7(4) $^\circ$ ). Фенільний замісник розвернутий майже перпендикулярно до зв'язку  $\text{C}(10)\text{-C}(11)$  (торсійний кут  $\text{C}(10)\text{-C}(11)\text{-C}(12)\text{-C}(13)$  74.2(4) $^\circ$ ).

У кристалі молекули за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків  $\text{N}(4)\text{-H}(4)\dots\text{O}(1^{\text{I}})$  [-0.5-*x*, 0.5+*y*, 0.5-*z*] ( $\text{H}\dots\text{O}$  2.01  $\text{Å}$ ,  $\text{N-H}\dots\text{O}$  171 $^\circ$ ) і стекінг-взаємодій між  $\pi$ -системами поліциклічних фрагментів (атом  $\text{N}(3)$  розташований над центром бензольного кільця  $\text{C}(4^{\text{II}})\dots\text{C}(9^{\text{II}})$  [*x*, 1+*y*, *z*] на відстані 3.36  $\text{Å}$ ) утворюються ланцюжки уздовж напрямку (0 1 0) (рис. 2). Ці ланцюжки пов'язані між собою за рахунок міжмолекулярних слабо

Рис. 1. Будова сполуки **2.4** за даними рентгеноструктурного аналізу.

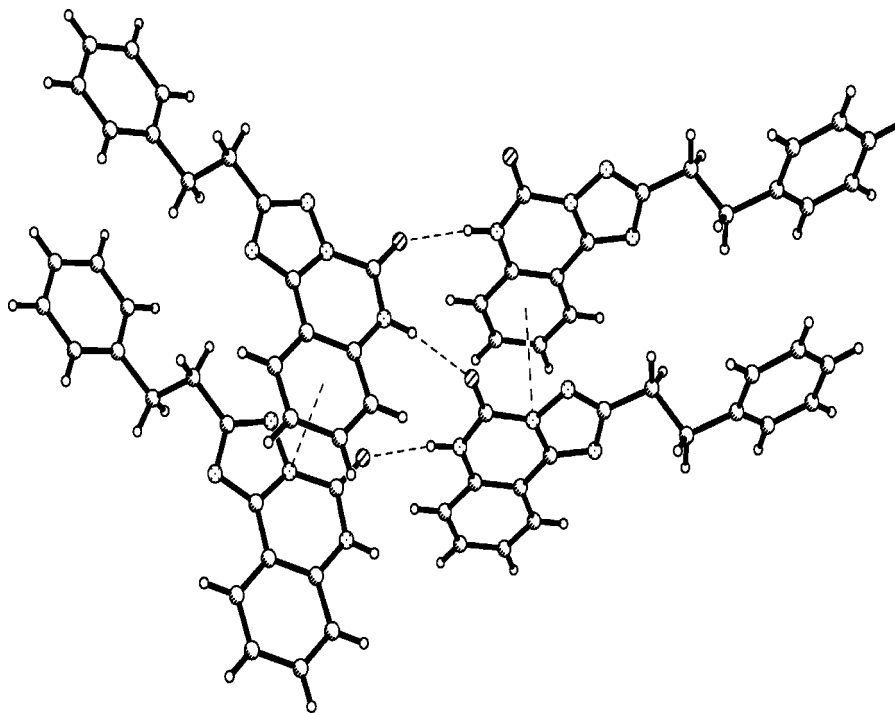


Рис. 2. Ланцюжки утворені у кристалі сполуки 2.4 за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків і стекинг-взаємодії (показані пунктирними лініями).

атракативних контактів N(2)...H(14<sup>iii</sup>) [1-х, 1-у, 1-з] 2.66 Å та O(1)...H(14<sup>iii</sup>) 2.58 Å.

Таким чином, проведений комплекс спектральних досліджень і рентгеноструктурний аналіз підтвердили утворення 2-*R*-6*H*-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-онів і їх *N*-регіоселективне алкілування.

#### Експериментальна частина

Температуру плавлення визначали капілярним способом на приладі ПТП (М). ІЧ-спектри знімалися на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500-400 см<sup>-1</sup> з використанням приставки ATR (пряме введення речовини). <sup>1</sup>H ЯМР-спектри — на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу “Mercury 400”, розчинник DMSO-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри знімалися 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. Градієнт: 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, складає 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. Темпе-

ратура іонного джерела — 200°C, нагрівання відбувається від 25°C до 390°C зі швидкістю 300 °C/хв.

Синтез 2-(5-*R*-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламінів (1.1-1.12) здійснено за відомими методами з константами, які відповідають літературним даним [13].

#### Загальний метод синтезу 2-*R*-6*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-онів (2.1-2.12)

До суспензії 0,01 М відповідного 2-(5-*R*-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламіну (1.1-1.12) в 20 мл ДМФ додають 1,78 г (0,011 М) *N,N*-карбонілдімідазолу і реакційну масу кип'ятять протягом 4 год. Розчин охолоджують, вливають у воду і підкислюють хлористоводневою кислотою до рН 2-3. Осад, що утворився, відфільтрують та сушать.

**2-Метил-6*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-он (2.1).** Вихід — 35,5%. Т.пл. — 297-299°C (EtOH); ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3369, 3093, 3044, 2917, 2848, 2746, 2688, 2628, 2350, 1976, 1939, 1898, 1727, 1623, 1595, 1555, 1513, 1472, 1426, 1391, 1314, 1276, 1252, 1202, 1162, 1116, 1044, 1023, 1007, 948, 904, 861, 828, 798, 771, 746, 731, 705, 665, 649, 625. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 12.21 с (1H, NH), 8.07 д (1H, *J* 7.9, H-10), 7.65 т (1H, *J*<sup>3</sup> 7.7, *J*<sup>4</sup> 1.3, H-9), 7.44-7.30 м (2H, H-7, H-8), 2.45 с (3H, CH<sub>3</sub>); МС (APCI): *m/z* = 201 [M+1]<sup>+</sup>, 202 [M+2]<sup>+</sup>. Знайдено, %: N, 30,01. C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O. Вираховано, %: N, 27,99.

**2-Етил-6*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-он (2.2).** Вихід — 44,3%. Т.пл. — 246-250°C (EtOH); ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3443, 3098, 2973, 2918, 2849, 2755, 1712, 1625, 1595, 1556, 1537, 1514, 1504, 1477, 1424, 1385, 1321, 1273, 1250, 1206, 1157, 1114, 1064, 1005, 952, 908, 865, 798, 778, 747, 714, 696, 676, 644. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 12.28 с (1H, NH), 8.08 д (1H, *J* 7.9, H-10), 7.66 т (1H, *J* 7.7, H-9), 7.44-7.30

м (2H, H-7, H-8), 2.81 к (2H, C $\underline{H}_2$ CH $\underline{3}$ ), 1.31 т (3H, CH $\underline{2}$ C $\underline{H}_3$ ); МС (APCI):  $m/z$  = 214 [M]; 215 [M+1]<sup>+</sup>; МС (EУ):  $m/z$  = 215 (10.0), 214 (M<sup>+</sup>, 82.8), 213 (100.0), 186 (13.8), 149 (5.0), 145 (10.7). Знайдено, %: N, 26,13. C $_{11}$ H $_{10}$ N $_4$ O. Вирахувано, %: N, 26,15.

**2-Бензил-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-он (2.3).** Вихід — 90,5%. Т.пл. — 205-207°C (діоксан); ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3432, 3222, 3175, 3111, 3051, 3017, 2961, 2923, 2857, 2751, 1729, 1696, 1650, 1624, 1598, 1563, 1515, 1492, 1477, 1453, 1430, 1385, 1322, 1251, 1208, 1191, 1151, 1139, 1111, 1075, 1047, 1021, 1001, 980, 911, 873, 849, 784, 767, 757, 727, 700, 687, 668, 629; МС (APCI):  $m/z$  = 277 [M+1]<sup>+</sup>; 278 [M+2]<sup>+</sup>; МС (EУ):  $m/z$  = 277 (39.8), 276 (M<sup>+</sup>, 100.0), 275 (49.0), 234 (9.8), 219 (13.0), 159 (9.1), 145 (10.5), 144 (7.1), 132 (24.3), 131 (28.6), 118 (19.4), 117 (16.8), 116 (23.9), 105 (6.6), 104 (17.6), 103 (24.7), 102 (17.8), 91 (48.5), 90 (16.3), 89 (16.0), 78 (6.3), 77 (28.4), 76 (13.7), 75 (8.0), 68 (10.6), 65 (16.5), 64 (5.0), 63 (9.4), 52 (5.0), 51 (13.6), 50 (6.3), 41 (8.3). Знайдено, %: N, 20,28. C $_{16}$ H $_{14}$ N $_4$ O. Вирахувано, %: N, 20,28.

**2-Фенетил-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-он (2.4).** Вихід — 97,7%. Т.пл. — 213-215°C (EtOH); ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3375, 3233, 3185, 3129, 3060, 3004, 2923, 2861, 2812, 1730, 1624, 1596, 1556, 1522, 1494, 1463, 1443, 1386, 1324, 1300, 1281, 1252, 1215, 1144, 1115, 1071, 1040, 1026, 1008, 981, 935, 922, 906, 849, 788, 773, 752, 719, 690, 623; МС (APCI):  $m/z$  = 291 [M+1]<sup>+</sup>; 292 [M+2]<sup>+</sup>; МС (EУ):  $m/z$  = 291 (28.8), 290 (M<sup>+</sup>, 100.0), 289 (100.0), 275 (8.6), 214 (5.3), 213 (37.3), 212 (5.3), 199 (7.0), 146 (7.0), 145 (32.2), 144 (6.5), 128 (8.2), 118 (7.1), 117 (13.2), 116 (9.4), 115 (10.4), 104 (8.4), 103 (12.2), 102 (9.6), 92 (9.2), 91 (95.2), 90 (7.9), 89 (7.7), 78 (5.1), 77 (10.7), 76 (7.5), 69 (7.1), 68 (7.0), 65 (27.8), 63 (7.0), 55 (9.5), 51 (7.5), 41 (8.0). Знайдено, %: N, 19,30. C $_{17}$ H $_{14}$ N $_4$ O. Вирахувано, %: N, 19,30.

**2-Феніл-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-он (2.5).** Вихід — 59,0%. Т.пл. — 297-299°C (DMF); ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3375, 3233, 3185, 3129, 3060, 3004, 2923, 2861, 2812, 1730, 1624, 1596, 1556, 1522, 1494, 1463, 1443, 1386, 1324, 1300, 1281, 1252, 1215, 1144, 1115, 1071, 1040, 1026, 1008, 981, 935, 922, 906, 849, 788, 773, 752, 719, 690, 623. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 12.32 с (1H, NH), 8.22 д (2H, J 8.1, H-2', H-6'), 8.08 д (1H, J 7.9, H-10), 7.70 т (1H, J 7.5, H-9), 7.59 м (3H, H-3', H-4', H-5'), 7.41-7.38 м (2H, H-7, H-8); МС (APCI):  $m/z$  = 263 [M+1]<sup>+</sup>; 264 [M+2]<sup>+</sup>; МС (EУ):  $m/z$  = 263 (14.0), 262 (M<sup>+</sup>, 77.6), 237 (6.8), 236 (41.8), 207 (5.3), 206 (6.8), 179 (6.6), 159 (5.4), 149 (14.4), 131 (14.8), 129 (6.9), 119 (16.4), 118 (100.0), 105 (14.6), 104 (43.0), 103 (38.3), 102 (12.5), 92 (5.9), 91 (57.8), 90 (14.3), 89 (20.9), 85 (6.8), 84 (5.1), 83 (10.9), 78 (10.2), 77 (55.2), 76 (27.0), 75 (9.2), 73 (6.8), 71 (8.5), 69 (10.3), 64 (9.0), 63 (14.0), 62 (6.4), 60 (5.2), 57 (13.4), 55 (10.6), 52 (6.2), 51 (16.0), 50 (8.0), 43 (14.2), 41 (10.6). Знайдено, %: N, 21,34. C $_{15}$ H $_{10}$ N $_4$ O. Вирахувано, %: N, 21,36.

**2-(2-Метоксифеніл)-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-он (2.6).** Вихід — 74,1%. Т.пл. — 291-293°C (DMF); ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3207, 3120, 2991, 2937, 2840, 1745, 1680, 1625, 1594, 1556, 1514, 1479, 1427, 1388, 1341, 1321, 1285, 1276, 1250, 1213, 1185, 1167, 1145, 1111, 1086, 1046, 1013, 951, 908, 861, 784, 749, 716, 696, 682. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 12.29 с (1H, NH), 8.19 д (1H, J 7.9, H-10), 7.90 д (1H, J<sup>3</sup> 8.4, J<sup>4</sup> 1.6, H-6'), 7.69 т (1H, J 7.5, H-9), 7.56-7.34 м (3H, H-7, H-8, H-4'), 7.20 д (1H, J 8.4, H-3'), 7.09 т (1H, J 7.3, H-5'), 3.86 с (3H, OC $\underline{H}_3$ ); МС (APCI):  $m/z$  = 293 [M+1]<sup>+</sup>; 294 [M+2]<sup>+</sup>; МС (EУ):  $m/z$  = 309 (9.4), 308 (17.5), 293 (72.1), 292 (M<sup>+</sup>, 76.4), 291 (23.7), 279 (8.3), 278 (28.7), 267 (6.5), 266 (34.6), 265 (9.3), 264 (16.5), 263 (100.0), 262 (25.8), 261 (5.1), 248 (14.2), 237 (8.1), 236 (46.8), 235 (13.0), 222 (17.9), 221 (11.9), 219 (5.6), 205 (8.2), 181 (7.1), 180 (5.4), 174 (11.7), 162 (11.9), 161 (21.6), 159 (7.7), 151 (5.2), 147 (12.3), 146 (15.7), 145 (15.7), 144 (18.3), 143 (7.2), 140 (5.7), 133 (7.5), 132 (16.4), 131 (8.4), 129 (31.6), 119 (24.9), 118 (59.1), 117 (6.9), 116 (10.8), 105 (20.1), 104 (17.6), 103 (16.7), 102 (9.8), 91 (25.0), 90 (10.2), 78 (8.9), 77 (17.0), 51 (10.2), 43 (10.9). Знайдено, %: N, 19,19. C $_{16}$ H $_{12}$ N $_4$ O $_2$ . Вирахувано, %: N, 19,17.

**2-(2-Бромфеніл)-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-он (2.7).** Вихід — 80,8%. Т.пл. — 210-212°C (DMF); ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3432, 3311, 3227, 3164, 3080, 3053, 2996, 2931, 1732, 1619, 1597, 1557, 1536, 1519, 1489, 1478, 1456, 1422, 1384, 1341, 1310, 1272, 1212, 1171, 1157, 1113, 1027, 1005, 989, 966, 950, 923, 848, 779, 766, 746, 737, 701, 683, 671, 656, 645. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 12.41 с (1H, NH), 8.18 д (1H, J 7.9, H-10), 7.93-7.65 м (3H, H-9, H-3', H-5'), 7.61-7.35 м (4H, H-7, H-8, H-4', H-6'); МС (APCI):  $m/z$  = 341 [M]; 344 [M+1]<sup>+</sup> Br<sup>9</sup>. Знайдено, %: N, 16,40. C $_{15}$ H $_9$ BrN $_4$ O. Вирахувано, %: N, 16,42.

**2-(3-Хлорфеніл)-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-он (2.8).** Вихід — 95,5%. Т.пл. — 270-272°C (DMF); ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3365, 3234, 3201, 3138, 3057, 2998, 2921, 2857, 2809, 1742, 1616, 1597, 1577, 1556, 1517, 1491, 1480, 1469, 1447, 1382, 1335, 1311, 1250, 1215, 1160, 1146, 1129, 1117, 1076, 1040, 980, 937, 905, 885, 865, 823, 787, 771, 750, 738, 691, 676, 658, 628. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 12.37 с (1H, NH), 8.21-8.02 д (3H, H-10, H-2', H-6'), 7.69-7.35 м (H-9, H-7, H-8, H-4', H-5'); МС (APCI):  $m/z$  = 271 [M-CO]<sup>+</sup>, 273, 274, 297 [M+1]<sup>+</sup>; МС (EУ):  $m/z$  = 299 (5.5), 298 (34.9), 297 (17.9), 296 (M<sup>+</sup>, 100.0), 281 (6.9), 280 (30.9), 272 (23.7), 271 (11.6), 270 (80.5), 240 (5.7), 205 (5.7), 154 (13.6), 153 (6.1), 152 (41.2), 149 (14.8), 137 (8.7), 136 (7.0), 125 (9.0), 118 (5.7), 117 (5.4), 111 (6.7), 104 (11.0), 102 (5.1). Знайдено, %: N, 18,91. C $_{15}$ H $_9$ ClN $_4$ O. Вирахувано, %: N, 18,88. 271, 273, 274, 297, 300.

**2-(3-Метилфеніл)-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-он (2.9).** Вихід — 45,5%. Т.пл. — 221-223°C (DMF); ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3235, 3203, 3138, 2929, 2855, 1728, 1626, 1599, 1563, 1514, 1478, 1447, 1431, 1408, 1386, 1344, 1323, 1307, 1275, 1252, 1218, 1157,

1113, 1092, 1038, 1009, 982, 895, 868, 854, 805, 780, 755, 738, 727, 695, 677. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 8.20 д (1H,  $J$  7.9, H-10), 8.06-7.96 м (2H, H-2', H-6'), 7.82 м (1H, H-9), 7.67 т (1H,  $J$  7.9, H-8), 7.47-7.32 м (3H, H-7, H-4', H-5'), 2.41 с (3H,  $\text{C}\underline{\text{H}}_3$ ); МС (APCI):  $m/z = 251$   $[\text{M}-\text{CO}]^+$ , 277  $[\text{M}+1]^+$ ; 278  $[\text{M}+2]^+$ ; МС (ЕУ):  $m/z = 276$  ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 1.5), 251 (17.6), 250 (100.0), 221 (6.5), 132 (6.0), 104 (10.5). Знайдено, %: N, 20,27.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ . Вирахувано, %: N, 20,28.

**2-(4-Метилфеніл)-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-он (2.10).** Вихід — 63,9%. Т.пл. — 216-218°C (DMF); ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3495, 3443, 3143, 3120, 2919, 2852, 2692, 2594, 1731, 1626, 1597, 1557, 1537, 1504, 1480, 1464, 1414, 1387, 1342, 1322, 1296, 1279, 1254, 1214, 1178, 1137, 1117, 1092, 1052, 1021, 1008, 989, 954, 908, 851, 828, 780, 743, 729, 706, 694, 677, 626. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 12.34 с (1H, NH), 8.10 д (1H,  $J$ =7.9, H-10), 8.01 д (2H,  $J$ =7.9, H-2', H-6'), 7.69 т (1H,  $J$ =7.5, H-9), 7.48-7.26 м (4H, H-7, H-8, H-3', H-5'), 2.47 с (3H,  $\text{C}\underline{\text{H}}_3$ ); МС (APCI):  $m/z = 251$   $[\text{M}-\text{CO}]^+$ ; 277  $[\text{M}+2]^+$ . Знайдено, %: N, 20,28.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ . Вирахувано, %: N, 20,28.

**2-(4-Хлорфеніл)-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-он (2.11).** Вихід — 99,9%. Т.пл. — 338-340°C (DMF); ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3230, 3167, 3067, 3003, 2920, 2850, 1730, 1626, 1597, 1556, 1517, 1477, 1439, 1409, 1385, 1362, 1344, 1317, 1286, 1273, 1255, 1216, 1172, 1113, 1087, 1047, 1007, 989, 950, 912, 900, 887, 870, 837, 824, 783, 764, 751, 743, 718, 707, 688, 645, 618. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 12.31 с (1H, NH), 8-22-8.18 м (3H, H-10, H-2', H-6'), 7.70 т (1H,  $J$ =7.9, H-9), 7.59 д (2H,  $J^3$ =8.2,  $J^4$ =2.1, H-3', H-5'), 7.44-7.34 м (2H, H-7, H-8); МС (APCI):  $m/z = 297$   $[\text{M}+1]^+$ , 299  $[\text{M}+3]$ . Знайдено, %: N, 18,88.  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$ . Вирахувано, %: N, 18,88.

**2-(4-Фторфеніл)-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-он (2.12).** Вихід — 66,1%. Т.пл. — 320-324°C (DMF); ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3220, 3156, 3095, 3062, 3010, 2970, 2940, 2879, 2854, 1736, 1628, 1605, 1566, 1536, 1511, 1464, 1440, 1419, 1388, 1344, 1318, 1294, 1281, 1224, 1161, 1115, 1096, 1007, 980, 964, 950, 862, 843, 812, 751, 733, 703, 695, 686, 624. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 12.34 с (1H, NH), 8.28-8.17 м (3H, H-10, H-2', H-6'), 7.70 т (1H,  $J$  7.7, H-9), 7.46-7.34 м (4H, H-7, H-8, H-3', H-5'); МС (APCI):  $m/z = 254$   $[\text{M}-\text{CO}]^+$ , 281  $[\text{M}+1]^+$ ; 282  $[\text{M}+2]^+$ ; МС (ЕУ):  $m/z = 281$  (19.0), 280 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 100.0), 255 (5.3), 254 (31.5), 224 (6.3), 136 (32.6), 121 (9.6), 109 (12.8). Знайдено, %: N, 19,99.  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}$ . Вирахувано, %: N, 19,99.

**Загальні методи синтезу етилових естерів (2-R-5-оксо[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-6(5H)-іл)оцтових кислот (3.1, 3.2)**

**Метод А.** 0,01 М відповідного 2-R-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-ону (2.3, 2.4) розчиняють у 20 мл ДМФА, додають 0,84 г (0,01 М) натрію гідрокарбонату і 1,22 г (0,01 М) етилового естреру хлорооцтової кислоти, реакційну суміш кип'ятять протягом 4 год. Охолоджують, вливають у воду,

утворений осад відфільтровують та сушать. Сполуки 3.1 та 3.2 кристалізують із пропанолу-2.

**Метод Б.** 0,01 М відповідного 2-R-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-ону (2.3, 2.4) розчиняють у 20 мл ДМФА, додають 0,38 г (0,01 М) 60% суспензії натрію гідриду і 1,22 г (0,01 М) етилового естреру хлорооцтової кислоти, реакційну суміш кип'ятять протягом 4 год. Охолоджують, вливають у воду, утворений осад відфільтровують та сушать. Сполуки 3.1 та 3.2 кристалізують із пропанолу-2.

**Етиловий естер (2-бензил-5-оксо[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-6(5H)-іл)оцтової кислоти (3.1).** Вихід — 73,3% (метод А); 63,7% (метод Б). Т.пл. — 158-160°C (EtOH); ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3584, 3383, 2953, 1724, 1616, 1590, 1557, 1506, 1493, 1451, 1419, 1393, 1375, 1340, 1287, 1255, 1221, 1196, 1166, 1119, 1096, 1074, 1058, 1014, 979, 934, 909, 882, 857, 770, 753, 738, 719, 702, 666, 655. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 8.23 д (1H,  $J$  7.9, H-10), 7.76 т (1H,  $J$  7.9, H-9), 7.61 д (1H,  $J$  8.4, H-7), 7.46 т (1H,  $J$  7.9, H-8), 7.38-7.21 м (5H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.17 с (2H, N- $\text{C}\underline{\text{H}}_2$ ), 4.22 м (4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1.21 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.49 ( $\text{CH}_3$ ), 34.56 ( $\text{CH}_2$ ), 45.72 ( $\text{CH}_2$ ), 62.01 ( $\text{CH}_2$ ), 111.16 (C-10a), 116.09 (C-7), 124.78 (C-9), 125.32 (C-10), 127.05 (C-4'), 128.95 (C-2', C-6'), 129.42 (C-3', C-5'), 133.79 (C-8), 137.74 (C-1'), 137.74 (C-7a), 144.84 (C-10b), 152.66 (C-5), 166.52 (C-2), 168.21 (C=O); МС (APCI):  $m/z = 363$   $[\text{M}+1]^+$ , 364  $[\text{M}+2]$ ; МС (ЕУ):  $m/z = 363$  (12.4), 362 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 69.6), 361 (11.4), 333 (5.7), 290 (24.4), 289 (100.0), 262 (7.4), 261 (15.1), 233 (5.2), 231 (5.0), 204 (8.3), 183 (5.3), 178 (8.8), 159 (72.6), 149 (69.6), 131 (11.6), 130 (9.1), 116 (6.8), 103 (8.6), 91 (40.3), 55 (7.6), 40 (8.3). Знайдено, %: N, 15,46.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вирахувано, %: N, 15,46.

**Етиловий естер (2-фенетил-5-оксо[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-6(5H)-іл)оцтової кислоти (3.2).** Вихід — 60,4% (метод А); 77,1% (метод Б). Т.пл. — 138-140°C (EtOH); ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3021, 2969, 2925, 1724, 1716, 1620, 1592, 1562, 1509, 1484, 1453, 1428, 1392, 1374, 1337, 1313, 1289, 1204, 1159, 1116, 1074, 1054, 1019, 983, 950, 872, 859, 756, 743, 717, 697, 666. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 8.27 д (1H,  $J$  7.9, H-10), 7.77 т (1H,  $J$  7.9, H-9), 7.61 д (1H,  $J$  8.4, H-7), 7.48 т (1H,  $J$  7.9, H-8), 7.31-7.14 м (5H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.17 с (2H, N- $\text{C}\underline{\text{H}}_2$ ), 4.18 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.12 к (2H,  $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.48 к (2H,  $\text{CH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1.21 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$ ); МС (APCI):  $m/z = 377$   $[\text{M}+1]^+$ ; 378  $[\text{M}+2]^+$ ; МС (ЕУ):  $m/z = 377$  (21.9), 376 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 100.0), 375 (40.2), 347 (11.4), 304 (10.8), 303 (47.9), 302 (5.7), 301 (10.6), 299 (20.1), 289 (23.8), 287 (5.0), 275 (16.4), 273 (6.2), 271 (5.0), 246 (5.1), 225 (10.6), 212 (7.7), 199 (11.3), 173 (5.8), 172 (5.8), 149 (10.0), 130 (29.7), 129 (5.9), 91 (29.3). Знайдено, %: N, 14,89.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вирахувано, %: N, 14,88.

**Рентгеноструктурний аналіз сполуки 2.4.** Кристали 2.4 моноклінні,  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ , при 298 К  $a =$

13.5010(14) Å,  $b = 5.0987(5)$  Å,  $c = 20.773(2)$  Å,  $\beta = 102.556(10)^\circ$ ,  $V = 1395.7(3)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 290.32$ ,  $Z = 4$ , просторова група  $P2_1/n$ ,  $d_{\text{вир}} = 1.38$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.09$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 608$ . Параметри елементарної комірки та інтенсивності 7627 відбивань (2411 незалежних,  $R_{\text{int}} = 0.088$ ) виміряні на автоматичному дифрактометрі “Xcalibur 3” (MoK $\alpha$ , графітовий монохроматор, CCD детектор,  $\omega$ -сканування,  $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$ ). Структура розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELX-97

[17]. Положення атомів водню виявлені із різницевого синтезу електронної густини і уточнені по моделі “наїзника” з  $U_{\text{ізо}} = 1.2U_{\text{екв}}$  атому. що несе. Структура уточнена за  $F^2$  повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до  $wR_2 = 0.138$  по 2411 відбивань ( $R_1 = 0.061$  по 1337 відбиванням  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.99$ ). Повний набір рентгеноструктурних параметрів сполуки **2.4** задепоновано в Кембріджському банку кристалографічних даних (CCDC 753407).

## Література

1. Pat. USA 5631261 C 07 D 487/04. Triazoloquinazolinones, their preparation and their use / R.Schlecker, H.-J.Treiber, B.Behl, H.P.Hofmann (Germany); BASF AG (Germany). Заявл.: 27.11.1993. Оубл.: 20.05.1997.
2. Pat. USA 5688803 C 07 D 487/04. Tricyclic dicarbonyl derivatives / 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. Оубл.: 18.11.1997.
3. Pat. Australia 709190 C 07 D 221/90. Dihydropyridine-, pyridine-, benzopyranone- and triazoloquinazoline derivative, their preparation and their use as adenosine receptor antagonists / K.A.Jacobson, J.-L.Jiang, Y.-C.Kim, Y.Karton, A.M.V.Rhee (USA); US Health (USA). Заявл.: 29.01.1997. Оубл.: 26.08.1999.
4. Pat. Australia 5717199 A 61 K 31/34. Dihydropyridine-, pyridine-, benzopyran-4-one- and triazoloquinazoline derivatives, their preparation and their use as adenosine receptor antagonists / K.A.Jacobson, J.-L.Jiang, Y.-C.Kim, Y.Karton, A.M.V.Rhee (USA); US Health (USA). Заявл.: 01.11.1999. Оубл.: 17.02.2000.
5. Pat. USA 2004/0142952 C 07 D 487/14. Triazoloquinazoline and pyrazolotriazolopyrimidine derivatives, medicinal compositions, adenosine A<sub>3</sub> receptor affinity agents, ocular tension lowering agents, preparations for preventing and treating glaucoma and method of lowering ocular tension / T.Okamura, Y.Kurogi, H.Nishikawa (JP). Заявл.: 01.02.2002. Оубл.: 22.07.2004.
6. Pat. USA 4713383 A 61 K 31/505. Triazoloquinazoline compounds, and their methods of preparation, pharmaceutical compositions, and uses / J.E.Francis, K.O.Gelotte (USA); Ciba-Geigy Corp. (USA). Заявл.: 26.03.1986. Оубл.: 15.12.1987.
7. Francis J.E., Cash W.D., Psychoyos S. et al. // J. Med. Chem. — 1988. — Vol. 31, №5. — P. 1014-1050.
8. Francis J.E., Cash W.D., Barbaz B.S. et al. // J. Med. Chem. — 1991. — Vol. 34, №1. — P. 281-290.
9. Gelotte K.O., Mason D.N., Meckler H. et al. // J. Heterocycl. Chem. — 1990. — Vol. 27, №6. — P. 1549-1552.
10. Kim Y.C., de Zwart M., Chang L. et al. // J. Med. Chem. — 1998. — Vol. 41. — P. 2835-2845.
11. Карпенко О.В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразінохіназоліну та їх біологічна активність: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. — Львів, 2004. — 23 с.
12. Antipenko L.N., Karpenko A.V., Kovalenko S.I. et al. // Chem. Pharm. Bull. — 2009. — Vol. 57, №6. — P. 580-585.
13. Коваленко С.І., Волошина В.О., Карпенко О.В. // ЖОФХ. — 2010. — Т. 8, вип. 2 (30). — С. 48-56.
14. Коваленко С.І., Волошина В.О., Білий А.К. та ін. // ЖОФХ. — 2010. — Т. 8, вип. 1 (29). — С. 30-36.
15. Казіцина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. — М.: Высш. шк., 1971. — 264 с.
16. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. Основы масс-спектрометрии органических соединений. — М.: Наука/Интерпериодика, 2001. — 286 с.
17. Sheldrick G. // Acta Cryst., Sect. A. — 2008. — Vol. 64. — P. 112.

Надійшла до редакції 05.11.2009 р.