

## [1,2,4]Триазино[2,3-с]хиназолины

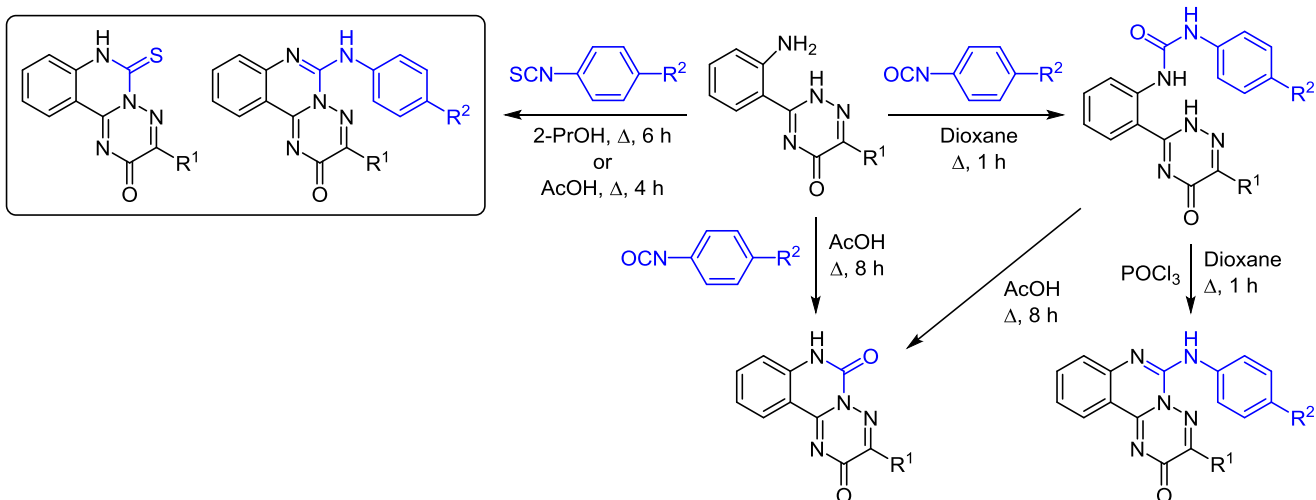
### 3\*. Структура и противораковая активность продуктов взаимодействия 3-(2-аминофенил)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онов с арилизо(тио)цианатами

Алексей Ю. Воскобойник<sup>1</sup>, Светлана В. Шишкина<sup>2</sup>, Сергей И. Коваленко<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет,  
пр. Маяковского, 26, Запорожье 69035, Украина; e-mail: kovalenkosergiy@gmail.com

<sup>2</sup> НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,  
пр. Науки, 60, Харьков 61000, Украина; e-mail: sveta@xray.isc.kharkov.com

Поступило 14.03.2018  
Принято 14.05.2018



В работе изучено влияние природы растворителя, температурного режима и продолжительности процесса на протекание взаимодействия 3-(2-аминофенил)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онов с арилизоцианатами и арилизоотиоцианатами. Показано, что ряд синтезированных соединений проявляет выраженное цитостатическое действие по отношению к отдельным клеточным линиям меланомы, немелкоклеточного рака легких, рака почки и рака ЦНС.

**Ключевые слова:** арилизоотиоцианаты, арилизоцианаты, мочевины, [1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолины, противораковая активность.

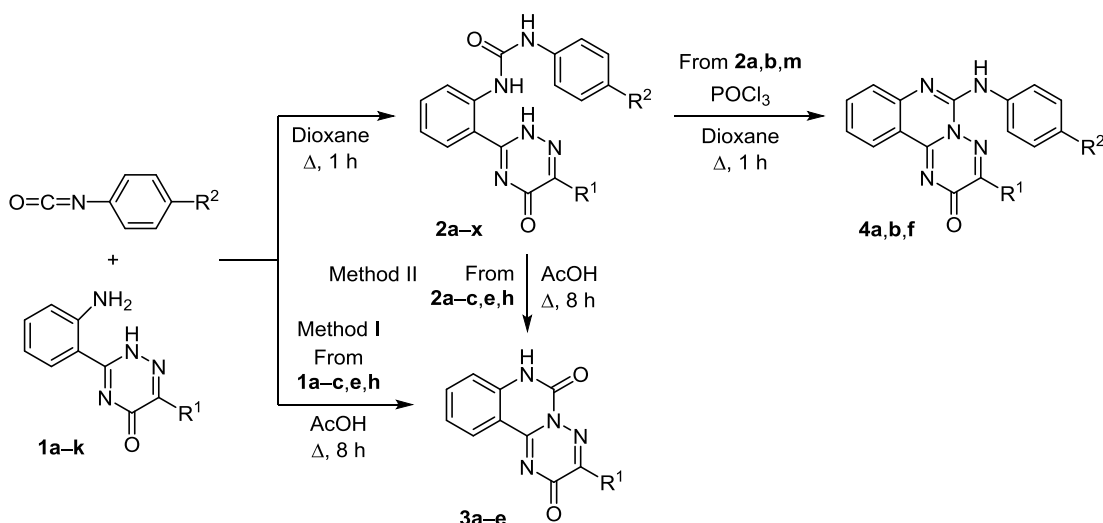
Органические изоцианаты и изотиоцианаты представляют собой эффективный и гибкий инструмент органического синтеза и находят широкое применение для получения гетероциклических систем разнообразного строения. Так, опубликован ряд обзоров,<sup>2</sup> посвященных использованию изотиоцианатов в рамках реализации различных стратегий по конструированию гетероциклических фрагментов. Арилизоотиоцианаты были использованы для формирования [1,2,4]триазоло-[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазольной,<sup>3</sup> оксадиазольной,<sup>4</sup> тиазольной,<sup>5</sup> тиофеновой<sup>6</sup> систем. Изоцианаты оказались менее

востребованными в синтезе гетероциклов. Однако в последнее время появилось значительное количество публикаций, в которых описано формирование пиримидинового фрагмента через промежуточную азареакцию Виттига при участии органических изоцианатов.<sup>7–9</sup>

Также реакции фенилсалицилата с бутил- и фенил-изоцианатами были использованы для синтеза бензоксазинов,<sup>10</sup> а взаимодействие 4-(5-изоцианатофенил-2-ил)морфолина с 1-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-3-хлоропропан-2-олом позволило получить аналог известного противомикробного средства линазолида с дополнительным оксазолиновым фрагментом.<sup>11</sup>

\* Сообщение 2 см.<sup>1</sup>

Схема 1



	R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
<b>1a</b>	Me	<b>2a</b>	Me	H	<b>2l</b>	Me	OMe	
<b>1b</b>	Ph	<b>2b</b>	Ph	H	<b>2m</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	
<b>1c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>2n</b>	Me	F	
<b>1d</b>	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2d</b>	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>2o</b>	Ph	F	
<b>1e</b>	4-( <i>i</i> -Pr)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2e</b>	4-( <i>i</i> -Pr)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>2p</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	F	
<b>1f</b>	4-( <i>t</i> -Bu)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2f</b>	4-( <i>t</i> -Bu)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>2q</b>	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	F	
<b>1g</b>	3,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>2g</b>	3,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>2r</b>	4-( <i>i</i> -Pr)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	F	
<b>1h</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2h</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>2s</b>	4-( <i>t</i> -Bu)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	F	
<b>1i</b>	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2i</b>	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>2t</b>	3,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	F	
<b>1j</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2j</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>2u</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	F	
<b>1k</b>	Thiophen-2-yl	<b>2k</b>	Thiophen-2-yl	H	<b>2v</b>	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	F	
						<b>2w</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	F
						<b>2x</b>	Thiophen-2-yl	F
						<b>3a</b>	Me	–
						<b>3b</b>	Ph	–
						<b>3c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–
						<b>3d</b>	4-( <i>i</i> -Pr)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–
						<b>3e</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–
						<b>4a</b>	Me	H
						<b>4b</b>	Ph	H
						<b>4f</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe

Установлена возможность использования в многокомпонентных реакциях как изоцианатов, так и изотиоцианатов для синтеза поликонденсированных гетероциклических систем.<sup>12</sup>

Учитывая значительный потенциал указанных электрофильных реагентов при конструировании гетероциклических систем, было решено исследовать их реакционную способность по отношению к 3-(2-аминофенил)-6-R-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онам, которые описаны как эффективные прекурсоры при получении замещенных [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолинов.<sup>13–16</sup> Учитывая тот факт, что для указанных выше соединений описана выраженная противораковая активность,<sup>13–16</sup> полученные продукты реакций были проверены методом высокоэффективного скрининга согласно протоколу Национального института рака (США).

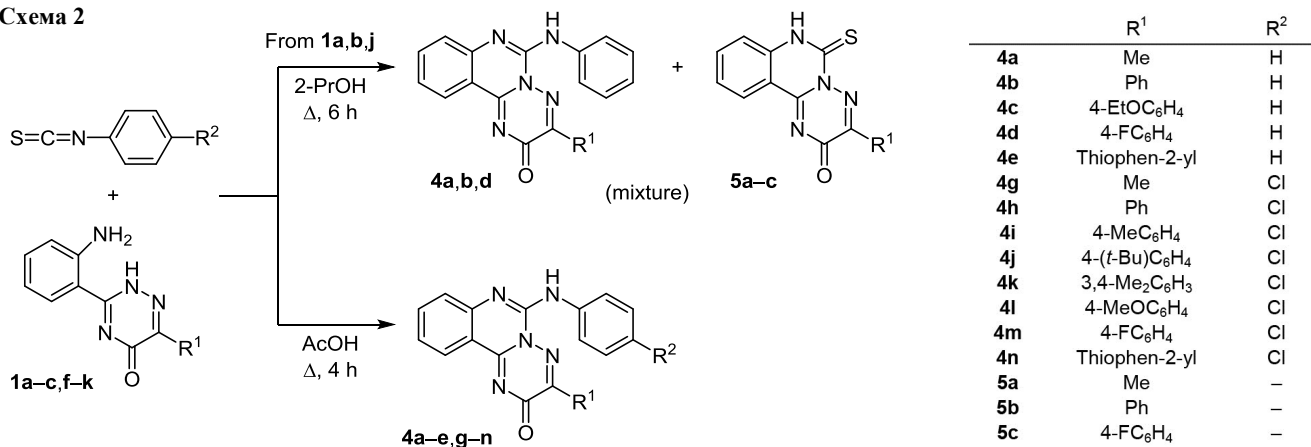
Показано, что кипячение исходных анилинов **1a–k** с арилизоцианатами в диоксане в течение 1 ч приводит к образованию мочевины **2a–x** (схема 1). Увеличение продолжительности нагревания не приводило к формированию других продуктов реакции. Модификация условий реакции заменой диоксана на уксусную кислоту и увеличением продолжительности нагревания до 8 ч привела к образованию продуктов дальнейшей циклизации, а именно 3-R-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин-2,6(7*H*)-дионов **3a–e**. Также соединения **3a–e** могут быть получены кипячением мочевины **2a–c,e,h** в AcOH в течение 8 ч. В дальнейшем были проведены исследования, направленные на разработку альтернативных способов циклизации мочевины **2**. Так, установ-

лено, что кипячение соединений **2a,b,m** с эквимолярным количеством хлорокси фосфора в диоксане в течение 1 ч приводит к образованию 6-(ариламино)-3-R-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин-2-онов **4a,b,f** (схема 1). Необходимо отметить, что выходы упомянутых соединений очень низки, что обусловлено значительным осмолением в процессе реакции.

В дальнейшем было исследовано взаимодействие анилинов **1a–c,f–k** с арилизоцианатами (схема 2). Кипячение 3-(2-аминофенил)-6-R-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов **1a,b,j** с фенилизоцианатом в течение 6 ч приводит к образованию смеси 3-R-6-(фениламино)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин-2-онов **4a,b,d** и 3-R-6-тиоксо-6,7-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин-2-онов **5a–c** в приблизительном соотношении 2:1, что было установлено методами хромато-масс-спектрометрии. Возможность образования двух продуктов, вероятно, обусловлена таутомерными процессами в молекуле тиомочевины, которые являются интермедиатами реакции (схема 3). Компоненты были разделены кристаллизацией из системы диоксан–вода, 1:1. Проведение данной реакции в уксусной кислоте также приводит к образованию смесей, однако со значительно меньшим содержанием минорного продукта **5** (до 10%), что позволяет использовать эту реакцию как препаративный метод для синтеза соединений **4**.

Структуры полученных соединений **2a–x**, **3a–e**, **4a–n**, **5a–c** подтверждены комплексом спектральных методов. Так, в хромато-масс-спектрах синтезированных соединений наблюдаются сигналы молекулярных ионов,

Схема 2



значение  $m/z$  которых соответствует молекулярным массам предложенных структур. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  мочевины **2a–x** характеристическими являются сигналы протонов NH триазинового фрагмента при 13.68–14.13 м. д. и сигналы амидных протонов, которые регистрируются в виде двух уширенных однопротонных синглетов или одного двухпротонного мультиплета в диапазоне 9.08–9.88 м. д. Также наблюдаются сигналы протонов арильных фрагментов, которые связаны с мочевиным фрагментом и положением б триазинового цикла. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **4a–n** регистрируются сигналы фрагмента NH при 9.69–9.82 м. д. Положение других сигналов также полностью согласовывается с предложенной структурой.

Количество и положение сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **2e,h,j,l**, **4a–e,g,h,j,l,n** также соответствуют предложенным структурам.

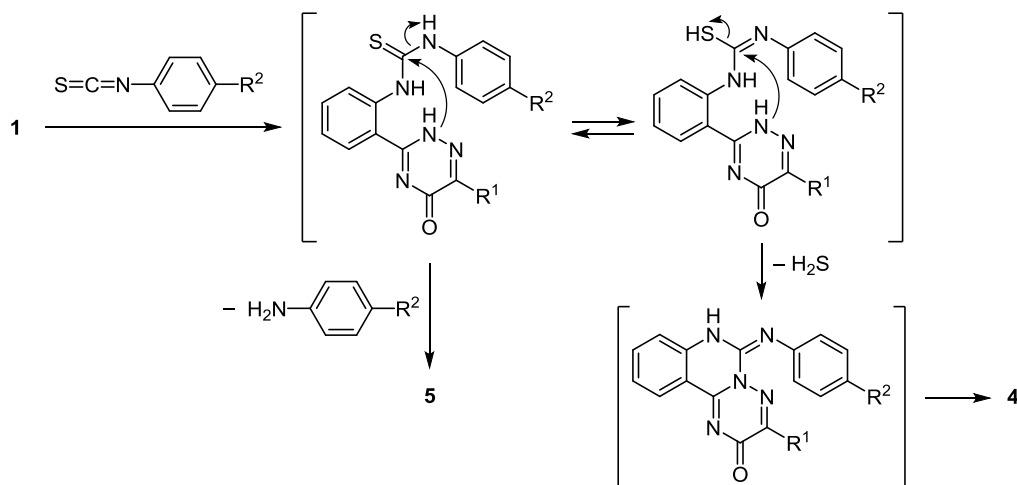
Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3a–e** и **5a–c** полностью совпадают с описанными ранее.<sup>17,18</sup>

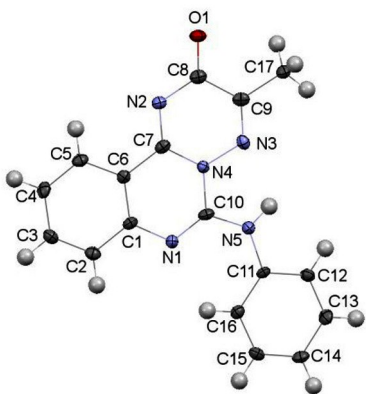
Масс-спектрометрическое исследование соединения **2u** при ионизации электронным ударом позволило как дополнительно подтвердить его строение, так и установить основные направления фрагментации его молекулярного иона. Показано, что в масс-спектре этого соединения сигнал молекулярного иона не регистрируется, что свидетельствует о его низкой стабильности.

Фрагментация молекулярного иона происходит по двум направлениям. Первое направление связано с отщеплением от молекулярного иона 4-фторанилинового фрагмента и образованием осколочного иона со значением  $m/z$  320/321 ( $I_{\text{отн}}$  10/17%). Дальнейшая фрагментация указанного иона обусловлена деструкцией триазинового фрагмента по связям N(1)–N(2) и C(5)–C(6) ( $m/z$  187,  $I_{\text{отн}}$  55%), дальнейшим отщеплением CO ( $m/z$  161,  $I_{\text{отн}}$  34%) и NH ( $m/z$  144,  $I_{\text{отн}}$  10%). Альтернативное направление деградации молекулярного иона связано с первичным отщеплением молекулы 4-фторфенилизоцианата и образованием иона с  $m/z$  294 ( $I_{\text{отн}}$  25%). Дальнейшая фрагментация триазинового фрагмента осуществляется по описанному выше направлению, что обуславливает наличие ионов с  $m/z$  161 ( $I_{\text{отн}}$  34%),  $m/z$  133 ( $I_{\text{отн}}$  97%) и  $m/z$  118 ( $I_{\text{отн}}$  100%).

Показано, что масс-спектр соединений **4b,j** характеризуется отсутствием сигналов молекулярных ионов, более того, практически все сигналы с высокой и умеренной интенсивностью ассоциированы с ионами, образованными вследствие глубокой деградации хиназолинового фрагмента. Первичным направлением фрагментации, вероятно, является разрыв связей C(2)–C(3) и N(4)–N(5), на что указывает присутствие сигналов ионов с  $m/z$  262 ( $I_{\text{отн}}$  5%) в спектре соединения **4b** и с  $m/z$  297 ( $I_{\text{отн}}$  11%) в спектре соединения **4j**.

Схема 3





**Рисунок 1.** Молекулярное строение соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

В то же время в масс-спектре соединения **4l** сигналы молекулярного иона регистрируются ( $m/z$  429,  $I_{\text{отн}}$  13%), а основные направления его распада также обусловлены разрывом связей C(2)–C(3) и N(4)–N(5) ( $m/z$  295/296/297/298,  $I_{\text{отн}}$  100/77/53/28%) и дальнейшим отщеплением CO ( $m/z$  268,  $I_{\text{отн}}$  13%).

Дополнительно для соединения **4a** проведен рентгеноструктурный анализ (рис. 1).

В независимой части элементарной ячейки обнаружено две молекулы (А и В), отличающиеся некоторыми геометрическими параметрами. Трициклический фрагмент в молекулах А и В плоский с точностью 0.03 Å, при этом в обеих молекулах возникает укороченный внутримолекулярный контакт Н(5)···N(2) 2.58 Å при сумме вандерваальсовых радиусов<sup>19</sup> 2.67 Å. Группа NH заместителя при атоме C(10) образует внутримолекулярную водородную связь с атомом N(3) триазинового цикла: N(5)–H···N(3) (Н···N 2.11 Å, N–H···N 112° в молекуле А; Н···N 2.15 Å, N–H···N 109° в молекуле В). Фенильный заместитель находится в *sp*-конформации относительно связи N(1)–C(10) (торсионный угол C(11)–N(5)–C(10)–N(1) –1.2(5)° в молекуле А, –3.6(4)° в молекуле В). Можно предположить, что разворот ароматического цикла относительно плоскости трициклического фрагмента является результатом противоположно направленного влияния двух факторов: образования внутримолекулярной водородной связи C(16)–H···N(1), стабилизирующей копланарность заместителя плоскости трицикла, и стерического отталкивания между атомами Н(5N) и Н(12), способствующего развороту ароматического цикла. В молекуле А водородная связь сильнее (Н···N 2.29 Å, C–H···N 121°), но при этом возникает заметное отталкивание между атомами водорода (укороченный контакт Н(5Na)···Н(12) 2.24 Å при сумме вандерваальсовых радиусов 2.34 Å). В молекуле В водородная связь C(16)–H···N(1) слабее (Н···N 2.57 Å, C–H···N 103°), а расстояние между атомами Н(5N) и Н(12) больше суммы вандерваальсовых радиусов (2.51 Å), что свидетельствует об уменьшении отталкивания до минимума. В результате, в молекуле А ароматический цикл заместителя практически копланарен плоскости

трициклического фрагмента, а в молекуле В – заметно развернут относительно нее (торсионный угол C(10)–N(5)–C(11)–C(16) –7.2(4)° в молекуле А, –43.4(4)° в молекуле В). Следует также отметить, что группа NH молекулы В кроме внутримолекулярной водородной связи образует также межмолекулярную водородную связь с карбонильной группой молекулы А (N(5b)–H···O(1a)', Н···O 2.35 Å, N–H···O 147°), а с карбонильной группой молекулы В межмолекулярную водородную связь образует атом водорода фенильного заместителя (C(12a)–H···O(1b)' ( $x, y-1, z$ ), Н···O 2.27 Å, C–H···O 163°). Образование водородных связей с участием карбонильной группы приводит к удлинению связи C(8)–O(1) до 1.232(3) и 1.236(3) Å в молекулах А и В соответственно, по сравнению с ее средним значением<sup>20</sup> 1.210 Å.

В кристалле между молекулами соединения **4a** обнаружены также межмолекулярные водородные связи C–H···π: C(2a)–H···C(15b)' (π) (1– $x, 1-y, 1-z$ ), Н···C 2.82 Å, C–H···C 151°; C(14a)–H···C(15b)' (π) ( $x, y-1, z-1$ ), Н···C 2.89 Å, C–H···C 145°; C(17a)–H(17a)···C(5a)' (π) (– $x, 1-y, 1-z$ ), Н···C 2.85 Å, C–H···C 169°; C(12b)–H···C(1a)' (π) (– $x, 1-y, 1-z$ ), Н···C 2.82 Å, C–H···C 123°.

Соединения **2a–c, e, h, i, l, n, o, q, r, w, x, 4l, m** в рамках Developmental Therapeutic Program ([www.dtp.nci.nih.gov](http://www.dtp.nci.nih.gov)) были отобраны Национальным институтом рака (США) для скрининга их противораковой активности *in vitro*. Исследование противораковой активности было проведено в соответствии с протоколом Национального института рака (США).<sup>21–23</sup> В табл. 1 представлены данные о диапазонах роста клеточных линий и среднем росте по всем исследуемым линиям для наиболее активных соединений.

Результаты первого этапа скрининга на наличие противораковой активности показали, что соединения **2a, l, n** не проявляют выраженного противоракового действия, средний рост по всем исследуемым линиям составил 105.33, 101.36 и 106.24% соответственно. Соединения **2b, h, i, o** и **4m** проявляют умеренную противораковую активность по отношению к отдельным клеточным линиям. Средний рост клеточных линий для данных соединений составил 86.74, 96.43, 98.92, 91.15 и 87.47% соответственно. Соединения **2e, q, r, w** и **4l** характеризуются выраженной цитостатической активностью и широким спектром противоракового действия.

Результаты исследования противораковой активности синтезированных соединений в диапазоне 0.01–100 μM позволили установить, что наиболее чувствительными к действию соединения **2e** являются клетки меланомы SK-MEL-5 (lgGI<sub>50</sub> –5.85), к действию соединения **2q** – клетки немелкоклеточного рака легких линии NOP-92 и меланомы линии SK-MEL-5 (lgGI<sub>50</sub> –5.82 и –5.80 соответственно), к действию соединения **2r** – клетки лейкемии RPMI-8226 (lgGI<sub>50</sub> –5.89), меланомы линии SK-MEL-5 (lgGI<sub>50</sub> –5.84) и рака почки линии A498 (LgGI<sub>50</sub> –5.93), к действию соединения **2w** – клетки меланомы линии SK-MEL-5 (lgGI<sub>50</sub> –5.72). Для соединения **4l** наиболее выраженное цитостатическое

Таблица 1. Влияние соединений **2e**, **q**, **r**, **w**, **4l** на рост наиболее чувствительных ( $\lg\text{GI}_{50} \leq -5.60$ ) онкоклеток

Соединение	Средний рост при 10 $\mu\text{M}$ , %	Диапазон роста при 10 $\mu\text{M}$ , %	Заболевание	Клеточная линия	$\lg\text{GI}_{50}$	$\lg\text{TGI}$	$\lg\text{LC}_{50}$
<b>2e</b>	58.44	13.21–98.67	Немелкоклеточный рак легких	NOP-92	-5.77	-5.09	-4.41
				NCI-H522	-5.71	-5.08	-4.18
			Меланома	SK-MEL-5	-5.85	-5.43	-5.01
				UACC-62	-5.70	-4.84	-4.37
			Рак почки	A498	-5.67	-5.03	-4.42
<b>2q</b>	47.73	1.46–86.67	Немелкоклеточный рак легких	CAKI-1	-5.62	-4.85	-4.17
				MDA-MB-468	-5.63	-4.93	-4.05
			Меланома	NOP-92	-5.82	-5.13	-4.43
				NCI-H522	-5.61	-5.08	-4.47
			Рак почки	SK-MEL-5	-5.80	-5.40	-5.01
<b>2r</b>	40.03	-0.26–94.98	Лейкемия	UACC-62	-5.75	-4.84	-4.37
				A498	-5.73	-5.03	-4.42
			Немелкоклеточный рак легких	CCRF-CEM	-5.75	-5.07	-4.19
				HL-60(TB)	-5.60	-5.20	-4.47
				K-562	-5.64	-4.90	-4.05
			Рак ЦНС	RPMI-8226	-5.89	-5.35	-4.24
				NCI-H23	-5.64	-5.22	-4.63
			Меланома	NCI-H522	-5.71	-5.24	-4.61
				SF-295	-5.63	-4.96	-4.40
			Рак яичника	SK-MEL-2	-5.68	-5.28	-4.76
				SK-MEL-5	-5.84	-5.45	-5.05
				UACC-62	-5.60	-4.90	-4.37
			Рак почки	OVCAR-3	-5.70	-5.20	-4.60
				A498	-5.93	-5.28	-4.60
				CAKI-1	-5.61	-4.95	-4.41
<b>2w</b>	54.26	-99.22–96.09	Немелкоклеточный рак легких	NOP-92	-5.70	-5.10	>-4.00
				NCI-H522	-5.60	-5.11	>-4.00
			Меланома	SK-MEL-5	-5.72	-5.31	-4.19
				A-498	-5.70	-5.14	>-4.00
<b>4l</b>	62.36	7.38–20.44	Рак ЦНС	SF-295	-5.60	>-4.00	>-4.00
				SF-539	-5.73	>-4.00	>-4.00
				SNB-75	-5.73	-5.28	-4.34
			Рак яичника	U251	-5.66	>-4.00	>-4.00
				OVCAR-4	-5.62	>-4.00	>-4.00
				SK-OV-3	-5.66	-5.15	>-4.00
			Рак почки	786-0	-5.90	-5.45	>-4.00
				A-498	-5.73	>-4.00	>-4.00
			TK-10	-5.62	-5.15	>-4.00	

действие было зафиксировано по отношению к линиям рака почки 786-0 ( $\lg\text{GI}_{50} -5.93$ ), в то же самое время полученные данные подтверждают высокую противораковую активность по отношению к клеткам рака ЦНС. Таким образом, можно утверждать, что как мочевины **2**, так и 6-(ариламино)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хиназолин-2-оны **4** являются перспективными объектами исследований, направленными на создание новых противораковых агентов.

Таким образом, показано, что структуры продуктов взаимодействия 3-(2-аминофенил)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов с арилизо(тио)цианатами зависят от условий проведения реакций. Ряд полученных соединений

проявляет выраженное противораковое действие, что делает их перспективными объектами дальнейших исследований.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре Bruker Alpha в области 7500–400  $\text{cm}^{-1}$  с использованием приставки НПВО. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Mercury 400 (400 и 100 МГц соответственно). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы в ДМСО- $d_6$ , спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  – в  $\text{CF}_3\text{COOD}$  (соединения **2e, h, j**), в ДМСО- $d_6$  (соединения **4a, d, e, g, j, n**) или в смеси ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:1 (остальные соединения);

внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры соединений **2u**, **4b**, **1** зарегистрированы на приборе Varian 1200L, ионизация ЭУ (70 эВ), прямое введение образца, температура 200 °С, скорость нагревания 300 °С/мин в интервале от 25 до 500 °С. Хромато-масс-спектры всех соединений зарегистрированы на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series, оснащенный диодно-матричным и масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL. Способ ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении (ХИАД). Режим ионизации – одновременное сканирование положительных и отрицательных ионов в диапазоне 80–1000 *m/z*. Элементный анализ (С, Н, N) выполнен на приборе Elementar vario EL cube. Температуры плавления определены капиллярным способом на приборе Stuart SMP30.

В синтезах использованы реагенты, приобретенные у компаний Merck, Sigma-Aldrich и Enamine. Соединения **1a–k** получены по известным методикам.<sup>24</sup>

**Синтез соединений 2a–x** (общая методика). К суспензии 5 ммоль 6-*R*-3-(2-аминофенил)-2*H*-[1,2,4]триазин-5-она **1a–k** в 20 мл диоксана добавляют 5 ммоль арил-изоцианата. Смесь кипятят в течение 1 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и сушат.

**1-[2-(6-Метил-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)-фенил]-3-фенилмочевина (2a)**. Выход 1.42 г (88%), белый порошок, т. пл. >320 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3234, 3021, 2958, 2885, 2852, 1661, 1625, 1595, 1565, 1544, 1494, 1483, 1444, 1378, 1318, 1231, 1203, 1180, 1119, 1091, 1059, 996, 960, 898, 874, 802, 790, 755, 739, 693, 661, 644, 616. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.29 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 6.93 (1H, т, *J* = 7.1, H-4 Ph); 7.14 (1H, т, *J* = 7.8, H-4 Ar); 7.19–7.25 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.40–7.46 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.50 (1H, т, *J* = 7.8, H-5 Ar); 7.59 (1H, д, *J* = 7.8, H-6 Ar); 8.06 (1H, д, *J* = 8.2, H-3 Ar); 9.08–9.59 (2H, м, NHCONH); 13.80 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр, *m/z*: 322 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 63.58; Н 4.65; N 21.85. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 63.54; Н 4.71; N 21.79.

**1-[2-(5-Оксо-6-фенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)-фенил]-3-фенилмочевина (2b)**. Выход 1.63 г (87%), белый порошок, т. пл. 330–333 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.92 (1H, т, *J* = 7.1, H-4 NPh); 7.14–7.28 (3H, м, H-3,5 NPh, H-4 Ar); 7.42–7.59 (6H, м, H-2,6 NPh, H-5 Ar, H-3,4,5 CPh); 7.71 (1H, д, *J* = 7.4, H-6 Ar); 8.14 (1H, д, *J* = 8.5, H-3 Ar); 8.24 (2H, д, *J* = 8.2, H-2,6 CPh); 9.44 (1H, с) и 9.66 (1H, с, NHCONH); 14.08 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр, *m/z*: 384 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 69.03; Н 4.45; N 18.36. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 68.92; Н 4.47; N 18.27.

**1-[2-[6-(4-Метилфенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил]-3-фенилмочевина (2c)**. Выход 1.95 г (98%), белый порошок, т. пл. 327–329 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.44 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 6.92 (1H, т, *J* = 7.1, H-4 Ph); 7.16 (1H, т, *J* = 7.5, H-4 Ar); 7.22 (2H, т, *J* = 7.8, H-3,5 Ph); 7.28 (2H, д, *J* = 8.0, H-3,5 ArMe); 7.47 (2H, д, *J* = 7.8, H-2,6 Ph); 7.52 (1H, т, *J* = 7.8, H-5 Ar); 7.71 (1H, д, *J* = 7.6, H-6 Ar); 8.09–8.36 (3H, м, H-3 Ar, H-2,6 ArMe); 9.50 (1H, с) и 9.78 (1H, с, NHCONH); 14.08 (1H,

с, NH триазин). Масс-спектр, *m/z*: 398 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 69.45; Н 4.89; N 17.70. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69.51; Н 4.82; N 17.62.

**1-[2-[5-Оксо-6-(4-этилфенил)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил]-3-фенилмочевина (2d)**. Выход 1.91 г (93%), белый порошок, т. пл. 315–317 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.30 (3H, т, *J* = 7.5, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.73 (2H, д, *J* = 14.9, *J* = 7.4, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.92 (1H, т, *J* = 7.0, H-4 Ph); 7.16 (1H, т, *J* = 7.5, H-4 Ar); 7.22 (2H, т, *J* = 7.7, H-3,5 Ph); 7.30 (2H, д, *J* = 8.0, H-3,5 ArEt); 7.47 (2H, д, *J* = 7.9, H-2,6 Ph); 7.52 (1H, т, *J* = 7.8, H-5 Ar); 7.72 (1H, д, *J* = 7.3, H-6 Ar); 8.07–8.28 (3H, м, H-3 Ar, H-2,6 ArEt); 9.81 (1H, с) и 9.52 (1H, с, NHCONH); 14.09 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр, *m/z*: 412 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.15; Н 5.19; N 17.08. C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70.06; Н 5.14; N 17.02.

**1-[2-[6-(4-Изопропилфенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил]-3-фенилмочевина (2e)**. Выход 1.74 г (82%), белый порошок, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.31 (6H, д, *J* = 6.4, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.91–3.08 (1H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6.92 (1H, т, *J* = 6.9, H-4 Ph); 7.16 (1H, т, *J* = 7.4, H-4 Ar); 7.22 (1H, т, *J* = 7.2, H-3,5 Ph); 7.33 (1H, д, *J* = 7.5, H-3,5 Ar(*i*-Pr)); 7.47 (1H, д, *J* = 7.6, H-2,6 Ph); 7.53 (1H, т, *J* = 7.6, H-5 Ar); 7.73 (1H, д, *J* = 7.5, H-6 Ar); 8.02–8.24 (3H, м, H-3 Ar, H-2,6 Ar(*i*-Pr)); 9.56 (1H, с) и 9.86 (1H, с, NHCONH); 14.15 (1H, с, NH триазин). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 21.7; 34.2; 106.1; 117.1; 122.0; 125.1; 125.5; 127.0; 127.3; 127.6; 129.7; 130.0; 130.2; 138.8; 141.2; 144.8; 153.2; 153.4; 154.3; 157.4. Масс-спектр, *m/z*: 426 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.63; Н 5.52; N 16.56. C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.45; N 16.46.

**1-(2-[6-(4-трет-Бутилфенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил)-3-фенилмочевина (2f)**. Выход 1.87 г (85%), белый порошок, т. пл. >320 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.38 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 6.93 (1H, т, *J* = 6.9, H-4 Ph); 7.17 (1H, т, *J* = 7.3, H-4 Ar); 7.22 (2H, т, *J* = 7.7, H-3,5 Ph); 7.38–7.60 (5H, м, H-5 Ar, H-3,5 Ar(*t*-Bu), H-2,6 Ph); 7.70 (1H, д, *J* = 6.8, H-6 Ar); 7.96–8.26 (3H, м, H-3 Ar, H-2,6 Ar(*t*-Bu)); 9.51 (1H, с) и 9.35 (1H, уш. с, NHCONH); 14.14 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр, *m/z*: 440 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 71.12; Н 5.81; N 16.02. C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 71.05; Н 5.73; N 15.93.

**1-[2-[6-(3,4-Диметилфенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил]-3-фенилмочевина (2g)**. Выход 1.68 г (82%), белый порошок, т. пл. 304–307 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.34 (3H, с, 3'-CH<sub>3</sub>); 2.35 (3H, с, 4'-CH<sub>3</sub>); 6.92 (1H, т, *J* = 7.1, H-4 Ph); 7.16 (1H, т, *J* = 7.6, H-4 Ar); 7.19–7.27 (3H, м, H-5 ArMe<sub>2</sub>, H-3,5 Ph); 7.47 (2H, д, *J* = 7.9, H-2,6 Ph); 7.52 (1H, т, *J* = 7.7, H-5 Ar); 7.71 (1H, д, *J* = 7.8, H-4 Ar); 7.98 (1H, д, *J* = 7.8, H-6 ArMe<sub>2</sub>); 8.01 (1H, с, H-2 ArMe<sub>2</sub>); 8.16 (1H, д, *J* = 8.4, H-3 Ar); 9.49 (1H, с) и 9.75 (1H, с, NHCONH); 14.04 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр, *m/z*: 412 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.15; Н 5.20; N 17.09. C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70.06; Н 5.14; N 17.02.

**1-[2-[6-(4-Метоксифенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил]-3-фенилмочевина (2h)**. Выход

1.84 г (89%), белый порошок, т. пл. 269–271 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.87 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.93 (1H, т,  $J = 6.8$ , H-4 Ph); 7.01 (2H, д,  $J = 8.3$ , H-3,5 ArOMe); 7.09–7.32 (3H, м, H-4 Ar, H-3,5 Ph); 7.44 (2H, д,  $J = 6.9$ , H-2,6 Ph); 7.52 (1H, т,  $J = 7.4$ , H-5 Ar); 7.68 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-6 Ar); 8.11 (1H, д,  $J = 7.3$ , H-3 Ar); 8.28 (2H, д,  $J = 8.2$ , H-2,6 ArOMe); 9.41 (1H, с) и 9.49 (1H, с, NHCONH); 14.11 (1H, с, NH триазин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 54.2; 105.1; 113.8; 116.5; 120.5; 121.4; 124.7; 126.6; 127.0; 129.4; 129.6; 131.5; 138.1; 140.6; 143.9; 151.9; 152.3; 163.5. Масс-спектр,  $m/z$ : 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 66.91; Н 4.72; N 17.02.  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 66.82; Н 4.63; N 16.94.

**1-{2-[6-(5-Оксо-4-этоксифенил)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил}-3-фенилмочевина (2i).** Выход 2.00 г (94%), белый порошок, т. пл. 296–299 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.43 (3H, т,  $J = 6.9$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.12 (2H, д,  $J = 13.6$ ,  $J = 6.7$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.92 (1H, т,  $J = 6.8$ , H-4 Ph); 6.97 (2H, д,  $J = 8.7$ , H-3,5 ArOEt); 7.09–7.18 (1H, м, H-4 Ar); 7.19–7.32 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.48 (2H, д,  $J = 7.9$ , H-2,6 Ph); 7.50–7.59 (1H, м, H-5 Ar); 7.73 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-6 Ar); 8.21 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-3 Ar); 8.26 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-2,6 ArOEt); 9.65 (1H, с) и 9.98 (1H, с, NHCONH); 14.21 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 67.50; Н 5.00; N 16.46.  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 67.44; Н 4.95; N 16.38.

**1-{2-[5-Оксо-6-(4-фторфенил)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил}-3-фенилмочевина (2j).** Выход 2.00 г (99%), белый порошок, т. пл. >320 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.93 (1H, т,  $J = 7.0$ , H-4 Ph); 7.11–7.31 (5H, м, H-4 Ar, H-3,5 ArF, H-3,5 Ph); 7.45 (2H, д,  $J = 7.8$ , H-2,6 Ph); 7.53 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-5 Ar); 7.68 (1H, д,  $J = 7.2$ , H-6 Ar); 8.10 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-3 Ar); 8.34 (1H, д,  $J = 7.0$ , H-2,6 ArF); 9.36 (1H, с) и 9.84 (1H, с, NHCONH); 14.20 (1H, с, NH триазин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 106.0; 115.2 (д,  $J = 22.6$ ); 116.3; 121.4; 123.6 (д,  $J = 2.5$ ); 125.2; 126.5; 127.0; 129.4; 129.5; 131.6 (д,  $J = 9.6$ ); 138.0; 140.3; 144.2; 152.1; 153.0; 153.1; 165.9 (д,  $J = 257.7$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 65.92; Н 4.11; N 17.56.  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 65.83; Н 4.02; N 17.45.

**1-{2-[5-Оксо-6-(тиофен-2-ил)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил}-3-фенилмочевина (2k).** Выход 1.82 г (94%), белый порошок, т. пл. >320 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.93 (1H, т,  $J = 7.0$ , H-4 Ph); 7.10–7.29 (4H, м, H-4 Ar, H-3,5 Ph, H-4 тиофен); 7.45 (2H, д,  $J = 7.7$ , H-2,6 Ph); 7.48–7.57 (1H, м, H-5 Ar); 7.66 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-6 Ar); 7.70 (1H, д,  $J = 4.7$ , H-3 тиофен); 8.12 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-3 Ar); 8.32 (1H, с, H-5 тиофен); 9.28–9.45 (2H, м, NHCONH); 14.22 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 390  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 61.74; Н 3.93; N 18.05.  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 61.68; Н 3.88; N 17.98.

**3-[2-(6-Метил-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)-фенил]-1-(4-метоксифенил)мочевина (2l).** Выход 1.74 г (99%), белый порошок, т. пл. >320 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.59 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.75 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.78 (2H, д,  $J = 8.9$ , H-3,5 ArOMe); 7.11 (1H, т,  $J = 7.4$ , H-4 Ar); 7.34 (2H, д,  $J = 8.7$ , H-2,6 ArOMe); 7.48 (1H, т,

$J = 7.4$ , H-5 Ar); 7.58 (1H, д,  $J = 7.3$ , H-6 Ar); 8.09 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-3 Ar); 9.21 (1H, с) и 9.38 (1H, с, NHCONH); 13.77 (1H, с, NH триазин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 17.0; 54.7; 113.3; 113.4; 119.1; 119.5; 120.1; 121.2; 122.2; 128.4; 131.4; 132.6; 138.8; 152.1; 154.2; 159.2. Масс-спектр,  $m/z$ : 352  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 61.57; Н 4.92; N 19.97.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 61.53; Н 4.88; N 19.93.

**3-[2-[6-(4-Метилфенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил]-1-(4-метоксифенил)мочевина (2m).** Выход 1.75 г (82%), белый порошок, т. пл. >320 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.43 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.73 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.76 (2H, д,  $J = 8.0$ , H-3,5 ArOMe); 7.12 (1H, т,  $J = 7.4$ , H-4 Ar); 7.26 (1H, д,  $J = 7.4$ , H-3,5 ArMe); 7.33 (2H, д,  $J = 7.8$ , H-2,6 ArOMe); 7.49 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-5 Ar); 7.65 (1H, д,  $J = 7.4$ , H-6 Ar); 8.07–8.18 (3H, м, H-3 Ar, H-2,6 ArMe); 9.18 (1H, с) и 9.44 (1H, с, NHCONH); 14.07 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 67.50; Н 4.99; N 16.43.  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 67.44; Н 4.95; N 16.38.

**3-[2-(6-Метил-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)-фенил]-1-(4-фторфенил)мочевина (2n).** Выход 1.48 г (87%), белый порошок, т. пл. 366–368 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.31 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.97 (2H, т,  $J = 8.4$ , H-3,5 ArF); 7.13 (1H, т,  $J = 7.1$ , H-4 Ar); 7.37–7.57 (3H, м, H-5 Ar, H-2,6 ArF); 7.63 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-6 Ar); 8.11 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-3 Ar); 9.52 (1H, с) и 9.70 (1H, с, NHCONH); 13.68 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 340  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 60.21; Н 4.11; N 20.69.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 60.17; Н 4.16; N 20.64.

**3-[2-(5-Оксо-6-фенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)-фенил]-1-(4-фторфенил)мочевина (2o).** Выход 1.70 г (85%), белый порошок, т. пл. 332–334 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.97 (2H, т,  $J = 8.3$ , H-3,5 ArF); 7.17 (1H, т,  $J = 7.4$ , H-4 Ar); 7.33–7.60 (6H, м, H-5 Ar, H-2,6 ArF, H-3,4,5 Ph); 7.72 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-6 Ar); 8.13 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-3 Ar); 8.24 (2H, д, H-2,6 Ph); 9.51 (1H, с) и 9.74 (1H, с, NHCONH); 14.16 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 65.79; Н 4.00; N 17.49.  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 65.83; Н 4.02; N 17.45.

**3-[2-[6-(4-Метилфенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил]-1-(4-фторфенил)мочевина (2p).** Выход 1.81 г (87%), белый порошок, т. пл. 319–321 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.44 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.97 (2H, т,  $J = 7.8$ , H-3,5 ArF); 7.16 (1H, т,  $J = 7.1$ , H-4 Ar); 7.28 (2H, д,  $J = 7.3$ , H-3,5 ArMe); 7.42–7.49 (2H, м, H-2,6 ArF); 7.52 (1H, т,  $J = 7.9$ , H-5 Ar); 7.72 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-6 Ar); 8.00–8.26 (3H, м, H-3 Ar, H-2,6 ArMe); 9.59 (1H, с) и 9.85 (1H, с, NHCONH); 14.12 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 416  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 66.57; Н 4.41; N 16.91.  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 66.50; Н 4.37; N 16.86.

**1-{2-[5-Оксо-6-(4-этилфенил)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил}-3-(4-фторфенил)мочевина (2q).** Выход 1.73 г (81%), белый порошок, т. пл. 315–317 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.30 (3H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.73 (2H, д,  $J = 14.9$ ,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.97 (2H, т,  $J = 8.7$ , H-3,5 ArF); 7.16 (1H, т,  $J = 7.4$ , H-4 Ar); 7.30 (2H, д,  $J = 8.1$ , H-3,5 ArEt); 7.47 (2H, д,  $J = 8.8$ ,

$J = 4.8$ , H-2,6 ArF); 7.52 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-5 Ar); 7.72 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-6 Ar); 8.03–8.27 (3H, м, H-3 Ar, H-2,6 ArEt); 9.54 (1H, с) и 9.79 (1H, с, NHCONH); 14.10 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 430 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 67.18; Н 4.63; N 16.35. C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 67.12; Н 4.69; N 16.31.

**3-{2-[6-(4-Изопропилфенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил}-1-(4-фторфенил)мочевина (2r)**. Выход 1.76 г (80%), белый порошок, т. пл. 306–308 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.31 (6H, д,  $J = 6.6$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.99 (1H, д, т,  $J = 18.2$ ,  $J = 5.5$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6.97 (2H, т,  $J = 8.3$ , H-3,5 ArF); 7.16 (1H, т,  $J = 7.3$ , H-4 Ar); 7.33 (2H, д,  $J = 7.8$ , H-3,5 Ar(*i*-Pr)); 7.47 (2H, д, д,  $J = 7.1$ ,  $J = 5.2$ , H-2,6 ArF); 7.52 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-5 Ar); 7.72 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-6 Ar); 7.94–8.27 (3H, м, H-3 Ar, H-2,6 Ar(*i*-Pr)); 9.55 (1H, с) и 9.81 (1H, с, NHCONH); 14.12 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 444 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 67.75; Н 5.06; N 15.89. C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 67.71; Н 5.00; N 15.79.

**1-(2-[6-[4-(трет-Бутил)фенил]-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил)-3-(4-фторфенил)мочевина (2s)**. Выход 1.45 г (64%), белый порошок, т. пл. 338–340 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.38 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 6.97 (2H, т,  $J = 7.9$ , H-3,5 ArF); 7.16 (1H, т,  $J = 7.1$ , H-4 Ar); 7.40–7.61 (5H, м, H-5 Ar, H-3,5 Ar(*t*-Bu), H-2,6 ArF); 7.74 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-6 Ar); 8.05–8.28 (3H, м, H-3 Ar, H-2,6 Ar(*t*-Bu)); 9.61 (1H, с) и 9.88 (1H, с, NHCONH); 14.23 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 458 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 68.29; Н 5.34; N 15.35. C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 68.26; Н 5.29; N 15.31.

**1-{2-[6-(3,4-Диметилфенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил}-3-(4-фторфенил)мочевина (2t)**. Выход 2.00 г (94%), белый порошок, т. пл. 353–355 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.33–2.38 (6H, м, 3'-CH<sub>3</sub>); 2.35 (3H, с, 4'-CH<sub>3</sub>); 6.97 (2H, т,  $J = 8.1$ , H-3,5 ArF); 7.16 (1H, т,  $J = 7.3$ , H-4 Ar); 7.22 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-5 ArMe<sub>2</sub>); 7.44–7.49 (2H, м, H-2,6 ArF); 7.52 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-5 Ar); 7.71 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-6 Ar); 7.97 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-6 ArMe<sub>2</sub>); 8.00 (1H, с, H-2 ArMe<sub>2</sub>); 8.15 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-3 Ar); 9.56 (1H, с) и 9.82 (1H, с, NHCONH); 14.06 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 430 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 67.15; Н 4.73; N 16.35. C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 67.12; Н 4.69; N 16.31.

**3-{2-[6-(4-Метоксифенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил}-1-(4-фторфенил)мочевина (2u)**. Выход 1.88 г (87%), белый порошок, т. пл. 296–298 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.89–7.07 (4H, м, H-3,5 ArF, H-3,5 ArOMe); 7.16 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-4 Ar); 7.38–7.57 (3H, м, H-4 Ar, H-2,6 ArF); 7.69 (1H, д,  $J = 7.2$ , H-6 Ar); 8.07 (1H, д,  $J = 7.3$ , H-3 Ar); 8.27 (2H, д,  $J = 8.0$ , H-2,6 ArOMe); 9.44 (1H, с) и 9.51 (1H, с, NHCONH); 14.10 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 321 (17), 320 (10), 295 (6), 294 (25), 188 (9), 187 (55), 161 (34), 159 (32), 148 (9), 145 (30), 144 (10), 137 (37), 134 (11), 133 (97), 132 (5), 119 (40), 118 (100), 117 (17), 112 (8), 111 (99), 109 (35), 104 (6), 103 (19), 102 (9), 91 (15), 90 (16), 89 (14), 85 (7), 84 (54), 83 (41), 82 (27), 76 (5), 69 (8), 65 (13), 64 (13), 63 (15), 62

(6), 57 (18), 56 (8), 51 (8), 41 (6). Масс-спектр (ХИАД),  $m/z$ : 432 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 64.06; Н 4.25; N 16.27. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 64.03; Н 4.21; N 16.23.

**1-{2-[5-Оксо-6-(4-этоксифенил)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил}-3-(4-фторфенил)мочевина (2v)**. Выход 1.83 г (82%), белый порошок, т. пл. 297–299 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.44 (3H, т,  $J = 6.8$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.12 (2H, д, д,  $J = 13.6$ ,  $J = 6.7$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.91–7.01 (4H, м, H-3,5 ArF, H-3,5 ArOEt); 7.16 (1H, т,  $J = 7.3$ , H-4 Ar); 7.41–7.58 (3H, м, H-5 Ar, H-2,6 ArF); 7.72 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-6 Ar); 8.16 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-3 Ar); 8.27 (2H, д,  $J = 8.3$ , H-2,6 ArOEt); 9.58 (1H, с) и 9.86 (1H, с, NHCONH); 14.09 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 446 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 64.74; Н 4.55; N 15.75. C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 64.71; Н 4.53; N 15.72.

**3-{2-[5-Оксо-6-(4-фторфенил)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил}-1-(4-фторфенил)мочевина (2w)**. Выход 1.76 г (84%), белый порошок, т. пл. 332–334 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 6.97 (2H, т,  $J = 8.6$ , H-3,5 NHA<sub>r</sub>); 7.17 (1H, т,  $J = 7.3$ , H-4 Ar); 7.23 (2H, т,  $J = 8.5$ , H-3,5 CA<sub>r</sub>); 7.46 (2H, д, д,  $J = 8.3$ ,  $J = 4.8$ , H-2,6 NHA<sub>r</sub>); 7.53 (1H, т,  $J = 8.5$ , H-5 Ar); 7.71 (1H, д,  $J = 7.4$ , H-6 Ar); 8.12 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-3 Ar); 8.34 (2H, д, д,  $J = 7.6$ ,  $J = 5.7$ , H-2,6 CA<sub>r</sub>); 9.50 (1H, с, NH); 9.69 (1H, с, NH); 14.17 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 420 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 63.05; Н 3.60; N 16.75. C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 63.01; Н 3.61; N 16.70.

**3-{2-[5-Оксо-6-(тиофен-2-ил)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]фенил}-1-(4-фторфенил)мочевина (2x)**. Выход 1.30 г (64%), белый порошок, т. пл. 387–391 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 6.97 (2H, т,  $J = 7.6$ , H-3,5 ArF); 7.08–7.25 (2H, м, H-4 Ar, H-4 тиофен); 7.36–7.58 (3H, м, H-5 Ar, H-2,6 ArF); 7.62–7.71 (2H, м, H-6 Ar, H-5 тиофен); 8.13 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-3 Ar); 8.32 (1H, с, H-3 тиофен); 9.49 (1H, с) и 9.66 (1H, с, NHCONH); 14.13 (1H, с, NH триазин). Масс-спектр,  $m/z$ : 408 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 58.99; Н 3.50; N 17.23. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 58.96; Н 3.46; N 17.19.

**Синтез соединений 3a–e** (общая методика). Метод I. К суспензии 5 ммоль 6-R-3-(2-аминофенил)-2H-[1,2,4]триазин-5-она **1a–c, e, h** в 20 мл АсОН добавляют 5 ммоль арилизоцианата. Смесь кипятят в течение 8 ч, растворитель упаривают при пониженном давлении, добавляют 20 мл MeOH. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат.

Метод II. Суспензию 5 ммоль 1-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-3-фенилмочевины **2a–c, e, h** в 20 мл АсОН кипятят в течение 8 ч, растворитель упаривают при пониженном давлении, добавляют 20 мл MeOH. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат.

Альтернативный метод синтеза и спектральные характеристики соединений **3a–d** описаны ранее.<sup>17</sup>

**3-Метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2,6(7H)-дион (3a)**. Выход 0.68 г (60%, метод I), 0.76 г (66%, метод II), белый порошок, т. пл. >320 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.33 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.21–7.43 (2H, м, H-8,10); 7.74 (1H, т,  $J = 7.1$ , H-9); 8.29 (1H, д,  $J = 7.1$ ,



H-11); 12.01 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 229  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 57.95; Н 3.59; N 24.61.  $C_{11}H_8N_4O_2$ . Вычислено, %: С 57.89; Н 3.53; N 24.55.

**3-Фенил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2,6(7H)-дион (3b)**. Выход 0.82 г (57%, метод I), 0.93 г (64%, метод II), белый порошок, т. пл.  $>320$  °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.28 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-8); 7.35 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-10); 7.50–7.59 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.75 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-9); 8.18 (2H, д,  $J = 7.1$ , H-2,6 Ph); 8.28 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-11); 12.37 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 291  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 66.25; Н 3.58; N 19.35.  $C_{16}H_{10}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 66.20; Н 3.47; N 19.30.

**3-(4-Метилфенил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2,6(7H)-дион (3c)**. Выход 0.85 г (56%, метод I), 0.98 г (64%, метод II), белый порошок, т. пл.  $>320$  °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.39 (3H, с,  $CH_3$ ); 7.29 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-8); 7.31–7.40 (3H, м, H-10, H-3,5 Ar); 7.76 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-9); 8.14 (2H, д,  $J = 7.7$ , H-2,6 Ar); 8.29 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-11); 12.36 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 305  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 67.17; Н 3.99; N 18.49.  $C_{17}H_{12}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 67.10; Н 3.97; N 18.41.

**3-(4-Изопропилфенил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2,6(7H)-дион (3d)**. Выход 0.87 г (52%, метод I), 1.08 г (65%, метод II), белый порошок, т. пл.  $>320$  °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.32 (6H, д,  $J = 6.8$ ,  $CH(CH_3)_2$ ); 2.92–3.02 (1H, м,  $CH(CH_3)_2$ ); 7.22–7.43 (4H, м, H-8,10, H-3,5 Ar); 7.71 (1H, т,  $J = 7.3$ , H-9); 8.22 (2H, д,  $J = 8.1$ , H-2,6 Ar); 8.37 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-11); 12.37 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 333  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 68.71; Н 4.89; N 16.92.  $C_{19}H_{16}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 68.66; Н 4.85; N 16.86.

**3-(4-Метоксифенил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2,6(7H)-дион (3e)**. Выход 0.89 г (56%, метод I), 1.06 г (66%, метод II), белый порошок, т. пл.  $>320$  °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.84 (3H, с,  $OCH_3$ ); 7.08 (2H, д,  $J = 8.8$ , H-3,5 Ar); 7.29 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-8); 7.35 (1H, т,  $J = 7.4$ , H-10); 7.75 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-9); 8.11–8.37 (3H, м, H-11, H-2,6 Ar); 12.35 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 321  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 63.82; Н 3.85; N 17.59.  $C_{17}H_{12}N_4O_3$ . Вычислено, %: С 63.75; Н 3.78; N 17.49.

**Синтез соединений 4a–п и 5a–с** (общая методика). Метод I. К суспензии 5 ммоль 1-арил-3-[2-(5-оксо-6-*R*-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]мочевины **2a,b,m** в 20 мл диоксана добавляют 0.47 мл (5 ммоль)  $POCl_3$ . Смесь кипятят в течение 1 ч, затем выливают в воду, нейтрализуют 10% раствором  $NaHCO_3$ , образовавшийся осадок соединений **4a,b,f** отфильтровывают и высушивают. Для анализа соединения перекристаллизовывают из смеси диоксан–вода, 2:1.

Метод II. К суспензии 5 ммоль замещенного 6-*R*-3-(2-аминофенил)-2H-[1,2,4]триазин-5-она **1a,b,j** в 20 мл 2-PrOH добавляют 5 ммоль соответствующего арилзотиоцианата. Смесь кипятят в течение 6 ч, охлаждают и выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из смеси диоксан–вода, 2:1. В процессе кристаллизации могут быть изолированы как целевые продукты (кристаллизуются из раствора при охлаж-

дении), так и соответствующие 3-*R*-6-тиоксо-6,7-дигидро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-оны **5a–с** (не растворяются даже при нагревании и выделяются при фильтровании горячего раствора).

Альтернативный метод синтеза и спектральные характеристики соединений **5a–с** описаны ранее.<sup>18</sup>

Метод III. К суспензии 5 ммоль замещенного 6-*R*-3-(2-аминофенил)-2H-[1,2,4]триазин-5-она **1a–c,f–k** в 20 мл  $AcOH$  добавляют 5 ммоль соответствующего арилзотиоцианата. Смесь кипятят в течение 4 ч, охлаждают и выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают, продукт очищают перекристаллизацией из смеси диоксан–вода, 2:1.

**3-Метил-6-(фениламино)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4a)**. Выход 0.20 г (12%, метод I), 0.49 г (32%, метод II), 0.81 г (53%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 274–276 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.51 (3H, с,  $CH_3$ ); 7.16 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-4 Ph); 7.27–7.46 (3H, м, H-10, H-3,5 Ph); 7.52 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-8); 7.77 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-9); 7.92 (2H, д,  $J = 8.0$ , H-2,6 Ph); 8.42 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-11); 9.71 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 18.1; 116.8; 122.5/122.6; 124.5; 124.7; 125.7; 125.8; 129.0; 135.7; 138.3/138.4; 143.0/143.2; 145.0; 152.6; 154.4; 161.2. Масс-спектр,  $m/z$ : 304  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 67.35; Н 4.36; N 23.14.  $C_{17}H_{13}N_5O$ . Вычислено, %: С 67.32; Н 4.32; N 23.09.

**3-Фенил-6-(фениламино)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4b)**. Выход 0.27 г (15%, метод I), 0.55 г (30%, метод II), 1.08 г (59%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 269–272 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3279, 3063, 2927, 2851, 1657, 1635, 1609, 1594, 1573, 1537, 1496, 1476, 1444, 1340, 1313, 1297, 1255, 1236, 1184, 1138, 1119, 1019, 949, 903, 889, 870, 814, 753, 741, 698, 691, 676, 647, 628, 617. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.18 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-4 NHPh); 7.34–7.50 (3H, м, H-10, H-3,5 NHPh); 7.47–7.64 (4H, м, H-8, H-3,4,5 CPh); 7.81 (1H, т,  $J = 8.0$ , H-9); 7.88 (2H, д,  $J = 7.8$ , H-2,6 NHPh); 8.33–8.63 (3H, м, H-11, H-2,6 CPh); 9.70 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 116.6; 123.1; 124.6; 124.7; 125.7; 126.0; 128.4; 128.8; 130.5; 131.5; 132.0; 135.6; 138.3; 143.3; 146.0; 149.6; 151.8; 159.8. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 144 (7), 143 (5), 118 (25), 117 (27), 116 (18), 115 (6), 92 (33), 91 (33), 90 (78), 89 (24), 88 (12), 86 (16), 84 (28), 78 (18), 77 (100), 76 (14), 65 (30), 64 (20), 62 (10), 57 (7), 53 (9), 52 (16), 51 (80), 50 (32), 49 (21), 47 (11), 40 (45). Масс-спектр (ХИАД),  $m/z$ : 366  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 72.36; Н 4.10; N 19.20.  $C_{22}H_{15}N_5O$ . Вычислено, %: С 72.32; Н 4.14; N 19.17.

**6-(Фениламино)-3-(4-этоксифенил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4c)**. Выход 0.81 г (40%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 238–240 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.43 (3H, т,  $J = 6.5$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 3.94–4.22 (2H, м,  $OCH_2CH_3$ ); 7.00 (2H, д,  $J = 8.5$ , H-3,5 Ar); 7.19 (1H, т,  $J = 7.0$ , H-4 Ph); 7.26–7.52 (3H, м, H-10, H-3,5 Ph); 7.52 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-8); 7.78 (2H, т,  $J = 7.3$ , H-9); 7.90 (2H, д,  $J = 7.7$ , H-2,6 Ph); 8.44 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-11); 8.52 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-2,6 Ar); 9.65 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.3; 62.9; 113.4; 115.9; 122.1; 123.2; 123.7; 123.8; 125.0; 125.3; 128.0; 131.7; 134.4;

137.6; 142.3; 145.2; 148.1; 150.6; 159.1; 161.0. Масс-спектр,  $m/z$ : 410  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 70.43; Н 4.65; N 17.18.  $C_{24}H_{19}N_5O_2$ . Вычислено, %: С 70.40; Н 4.68; N 17.10.

**6-(Фениламино)-3-(4-фторфенил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4d)**. Выход 0.70 г (36%, метод II), 1.56 г (82%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 255–257 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.19 (1H, т,  $J = 6.8$ , H-4 Ph); 7.29 (2H, т,  $J = 8.5$ , H-3,5 Ar); 7.41 (3H, д,  $J = 7.0$ , H-10, H-3,5 Ph); 7.52 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-8); 7.79 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-9); 7.88 (2H, д,  $J = 7.6$ , H-2,6 Ph); 8.46 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-11); 8.54–8.69 (2H, м, H-2,6 Ar); 9.65 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 115.6 (д,  $J = 21.6$ ); 116.6; 123.4; 123.6; 124.9 (д,  $J = 11.1$ ); 125.7; 126.0; 128.5; 129.0; 133.2 (д,  $J = 8.7$ ); 135.8; 138.2/138.4; 143.5/143.6; 146.0; 148.5; 151.9; 160.1; 164.4 (д,  $J = 249.8$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 384  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 68.98; Н 3.73; N 18.33.  $C_{22}H_{14}FN_5O$ . Вычислено, %: С 68.92; Н 3.68; N 18.27.

**3-(Тиофен-2-ил)-6-(фениламино)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4e)**. Выход 0.81 г (44%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 284–286 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.20 (1H, т,  $J = 6.9$ , H-4 Ph); 7.31 (1H, т,  $J = 3.6$ , H-4 тиофен); 7.36–7.50 (3H, м, H-10, H-3,5 Ph); 7.54 (1H, д,  $J = 7.1$ , H-8); 7.80 (1H, т,  $J = 7.0$ , H-9); 7.86–8.05 (3H, м, H-2,6 Ph, H-3 тиофен); 8.48 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-11); 8.78 (1H, д,  $J = 2.8$ , H-5 тиофен); 9.74 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 116.6; 123.6/123.8; 124.8; 125.0; 125.7; 125.9; 128.0; 129.0; 132.2; 133.4; 135.4; 135.6; 138.3/138.4; 143.4/143.6; 144.8; 145.8; 151.7; 159.4. Масс-спектр,  $m/z$ : 372  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 64.73; Н 3.50; N 18.92.  $C_{20}H_{13}N_5OS$ . Вычислено, %: С 64.68; Н 3.53; N 18.86.

**3-(4-Метилфенил)-6-[(4-метоксифенил)амино]-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4f)**. Выход 0.35 г (17%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 231–233 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.47 (3H, с,  $CH_3$ ); 3.84 (3H, с,  $OCH_3$ ); 6.95 (2H, д,  $J = 8.4$ , H-3,5 ArOMe); 7.32 (2H, д,  $J = 7.9$ , H-3,5 ArMe); 7.38 (1H, т,  $J = 7.9$ , H-10); 7.45 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-8); 7.69 (2H, д,  $J = 8.5$ , H-2,6 ArOMe); 7.75 (1H, т,  $J = 7.9$ , H-9); 8.39 (2H, д,  $J = 7.9$ , H-2,6 ArMe); 8.44 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-11); 9.55 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 410  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 70.45; Н 4.62; N 17.15.  $C_{24}H_{19}N_5O_2$ . Вычислено, %: С 70.40; Н 4.68; N 17.10.

**3-Метил-6-[(4-хлорфенил)амино]-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4g)**. Выход 1.12 г (66%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 267–274 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.50 (3H, с,  $CH_3$ ); 7.29–7.44 (3H, м, H-10, H-2,6 Ar); 7.52 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-8); 7.78 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-9); 7.97 (2H, д,  $J = 8.5$ , H-3,5 Ar); 8.42 (1H, д,  $J = 7.3$ , H-11); 9.76 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 18.1; 116.9; 123.9/124.0; 125.0; 125.7; 125.8; 128.2; 128.9; 135.7; 137.4/137.5; 142.9/143.1; 145.7; 152.5; 154.4; 161.1. Масс-спектр,  $m/z$ : 338  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 60.49; Н 3.61; N 20.80.  $C_{17}H_{12}ClN_5O$ . Вычислено, %: С 60.45; Н 3.58; N 20.73.

**3-Фенил-6-[(4-хлорфенил)амино]-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4h)**. Выход 1.12 г (58%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 359–365 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ :

3279, 3063, 2927, 2851, 1657, 1635, 1609, 1594, 1573, 1537, 1496, 1476, 1444, 1340, 1313, 1297, 1255, 1236, 1184, 1138, 1119, 1019, 949, 903, 889, 870, 814, 753, 741, 698, 691, 676, 647, 628, 617. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.33–7.47 (3H, м, H-10, H-2,6 Ar); 7.49–7.68 (4H, м, H-8, H-3,4,5 Ph); 7.80 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-9); 7.94 (2H, д,  $J = 8.1$ , H-3,5 Ar); 8.25–8.53 (3H, м, H-11, H-2,6 Ph); 9.80 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 116.1; 123.6; 124.1; 125.1; 125.5; 127.6; 127.9; 128.2; 129.9; 130.8; 131.4; 134.7; 136.5; 142.3; 145.1; 149.1; 151.0; 158.9. Масс-спектр,  $m/z$ : 400  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 66.11; Н 3.57; N 17.55.  $C_{22}H_{14}ClN_5O$ . Вычислено, %: С 66.09; Н 3.53; N 17.52.

**3-(4-Метилфенил)-6-[(4-хлорфенил)амино]-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4i)**. Выход 1.20 г (58%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 267–275 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.47 (3H, с,  $CH_3$ ); 7.34 (2H, д,  $J = 7.7$ , H-3,5 ArMe); 7.37–7.47 (2H, м, H-10, H-2,6 ArCl); 7.54 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-8); 7.80 (1H, т,  $J = 7.4$ , H-9); 7.95 (2H, д,  $J = 8.3$ , H-3,5 ArCl); 8.38 (2H, д,  $J = 7.7$ , H-2,6 ArMe); 8.47 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-11); 9.69 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 414  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 66.79; Н 3.93; N 16.96.  $C_{23}H_{16}ClN_5O$ . Вычислено, %: С 66.75; Н 3.90; N 16.92.

**3-[4-(трет-Бутил)фенил]-6-[(4-хлорфенил)амино]-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4j)**. Выход 1.45 г (64%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 251–254 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.40 (9H, с,  $C(CH_3)_3$ ); 7.29–7.49 (3H, м, H-10, H-3,5 ArCl); 7.49–7.62 (3H, м, H-8, H-3,5 Ar(*t*-Bu)); 7.80 (1H, с, H-9); 7.96 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-2,6 ArCl); 8.36 (2H, д,  $J = 8.2$ , H-2,6 Ar(*t*-Bu)); 8.45 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-11), 9.79 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 31.4; 35.2; 116.8; 124.5; 124.7; 125.0; 125.4; 125.7/125.9; 128.4; 128.8; 129.3; 130.4; 135.7; 137.4/137.5; 143.2/143.4; 145.7; 149.6; 151.8; 154.6; 160.1. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 297 (11), 160 (9), 146 (7), 145 (62), 131 (19), 130 (5), 125 (7), 117 (9), 116 (91), 104 (11), 103 (19), 102 (80), 101 (55), 100 (14), 99 (30), 90 (38), 89 (36), 77 (8), 76 (10), 75 (13), 71 (7), 70 (6), 69 (10), 63 (9), 62 (6), 41 (100), 40 (16). Масс-спектр (ХИАД),  $m/z$ : 456  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 68.52; Н 4.89; N 15.39.  $C_{26}H_{22}ClN_5O$ . Вычислено, %: С 68.49; Н 4.86; N 15.36.

**3-(3,4-Диметилфенил)-6-[(4-хлорфенил)амино]-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4k)**. Выход 1.33 г (63%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 334–336 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.38 (3H, с, 3'- $CH_3$ ); 2.40 (3H, с, 4'- $CH_3$ ); 7.29 (1H, д,  $J = 7.4$ , H-5 ArMe<sub>2</sub>); 7.37–7.49 (3H, м, H-8, H-2,6 ArCl); 7.54 (1H, д,  $J = 7.4$ , H-8); 7.80 (1H, т,  $J = 7.4$ , H-9); 7.95 (2H, д,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.8$ , H-3,5 ArCl); 8.09–8.34 (2H, м, H-2,6 ArMe<sub>2</sub>); 8.47 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-11); 9.80 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 428  $[M+H]^+$ . Найдено, %: С 67.40; Н 4.27; N 16.41.  $C_{24}H_{18}ClN_5O$ . Вычислено, %: С 67.37; Н 4.24; N 16.37.

**3-(4-Метоксифенил)-6-[(4-хлорфенил)амино]-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4l)**. Выход 1.15 г (53%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 248–250 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.89 (3H, с,  $OCH_3$ ); 7.04 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-3,5 ArOMe); 7.33–7.46 (3H, м, H-10,

H-2,6 ArCl); 7.53 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-8); 7.78 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-9); 7.96 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-3,5 ArCl); 8.44 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-11); 8.53 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-2,6 ArOMe); 9.72 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 54.9; 113.1; 116.0; 123.5; 123.6; 124.1; 125.0; 125.4; 127.9; 128.1; 131.8; 134.6; 136.6; 142.3; 145.0; 148.2; 150.7; 159.1; 161.7. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 429 (13), 298 (28), 297 (53), 296 (77), 295 (100), 268 (13), 267 (9), 143 (6), 118 (6), 117 (8), 113 (6), 112 (5), 111 (11), 97 (5), 91 (7), 90 (44), 86 (13), 85 (10), 84 (35), 83 (14), 81 (9), 63 (6), 57 (27), 55 (16), 51 (8). Масс-спектр (ХИАД),  $m/z$ : 430  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 64.22; Н 3.70; N 16.31.  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 64.27; Н 3.75; N 16.29.

**3-(4-Фторфенил)-6-[(4-хлорфенил)амино]-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4m)**. Выход 1.28 г (61%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 223–225 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.30 (2H, т,  $J = 8.2$ , H-3,5 ArF); 7.34–7.46 (3H, м, H-10, H-3,5 ArCl); 7.53 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-8); 7.80 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-9); 7.94 (2H, д,  $J = 8.2$ , H-2,6 ArCl); 8.46 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-11); 8.51–8.68 (2H, м, H-2,6 ArF); 9.82 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 418  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 63.26; Н 3.16; N 16.78.  $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClFN}_5\text{O}$ . Вычислено, %: С 63.24; Н 3.14; N 16.76.

**3-(Тиофен-2-ил)-6-[(4-хлорфенил)амино]-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (4n)**. Выход 1.16 г (57%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 245–247 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.30 (1H, т,  $J = 3.8$ , H-4 тиофен); 7.36–7.51 (3H, м, H-10, H-2,6 Ar); 7.55 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-8); 7.79 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-9); 7.91 (1H, д,  $J = 3.9$ , H-3 тиофен); 7.97 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-3,5 Ar); 8.48 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-11); 8.74 (1H, д,  $J = 2.2$ , H-5 тиофен); 9.73 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 116.8; 125.0; 125.1; 125.7; 125.9; 128.0; 128.7; 128.8; 132.1; 133.4; 135.5; 135.7; 137.3/137.4; 142.3/143.3; 144.8; 145.5; 151.7; 159.3. Масс-спектр,  $m/z$ : 406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 59.22; Н 3.02; N 17.30.  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{OS}$ . Вычислено, %: С 59.19; Н 2.98; N 17.26.

**3-Метил-6-тиоксо-6,7-дигидро-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хиназолин-2-он (5a)**. Выход 0.39 г (31%), желтый порошок, т. пл. 254–256 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.34 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.43–7.48 (2H, м, H-8,10); 7.82 (1H, т,  $J = 7.9$ , H-9); 8.29 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-11); 13.83 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 245  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 54.15; Н 3.38; N 22.99.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: С 54.09; Н 3.30; N 22.94.

**6-Тиоксо-3-фенил-6,7-дигидро-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хиназолин-2-он (5b)**. Выход 0.41 г (27%), желтый порошок, т. пл. >320 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.42–7.61 (5H, м, H-8,10, H-3,4,5 Ph); 7.82 (1H, т,  $J = 7.9$ , H-9); 8.20–8.36 (3H, м, H-11, H-2,6 Ph); 13.92 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 307  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 62.70; Н 3.22; N 18.33.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: С 62.73; Н 3.29; N 18.29.

**6-Тиоксо-3-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хиназолин-2-он (5c)**. Выход 0.41 г (25%), желтый порошок, т. пл. >320 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.27 (2H, т,  $J = 8.0$ , H-3,5 Ar); 7.45 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-10); 7.56 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-8); 7.79 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-9); 8.40 (1H, д,  $J = 7.7$ , H-11); 8.50 (2H, т,  $J = 5.3$ ,

H-2,6 Ar); 13.94 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 325  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 59.20; Н 2.73; N 17.29.  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{FN}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: С 59.25; Н 2.80; N 17.27.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 4a**. Кристаллы соединения **4a** ( $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ ,  $M_r$  303.33) триклинные, при  $-153$  °С:  $a$  7.0598(8),  $b$  12.830(2),  $c$  15.872(2) Å;  $\alpha$  103.553(2),  $\beta$  96.370(3),  $\gamma$  100.040(2)°;  $V$  1358.8(3) Å<sup>3</sup>;  $Z$  4; пространственная группа  $P\bar{1}$ ;  $d_{\text{выч}}$  1.483 г/см<sup>3</sup>;  $\mu(\text{MoK}\alpha)$  0.098 мм<sup>-1</sup>;  $F(000)$  632. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 12011 отражений (4786 независимых,  $R_{\text{int}}$  0.067) измерены на дифрактометре Bruker-Apex2 (MoK $\alpha$ -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}}$  50°).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL.<sup>25</sup> Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с  $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$  неводородного атома, связанного с данным водородным ( $n = 1.5$  для метильной группы и  $n = 1.2$  для остальных атомов водорода). Структура уточнена по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до  $wR_2$  0.103 по 4764 отражениям ( $R_1$  0.056 по 2958 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S$  0.963). Координаты атомов, а также полные таблицы длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1829097).

**Цитотоксическая активность.** Прескрининг противораковой активности проведен на клеточных линиях онкоклеток человека, которые были выделены из 9 типов раковых опухолей в соответствии с протоколом отдела изучения лекарственных препаратов (Drug Evaluation Branch) Национального института рака (США).<sup>21–23</sup> Тестируемые соединения добавляют к культурам в концентрации 10  $\mu\text{M}$ , после чего культуры инкубируют в течение 48 ч. Определение роста клеток выполнено с помощью протеин-связывающего красителя сульфородамина В. Процент роста определяют спектрофотометрически с использованием интактных клеток в качестве контроля. Результаты представлены как процент роста обработанных клеток по отношению к интактным клеткам. Для наиболее активных соединений проведено исследование в диапазоне концентраций 0.01–100  $\mu\text{M}$ . Онкоклетки подвергают 48-часовой экспозиции раствором исследуемого соединения с последующей обработкой сульфородамином В и спектрофотометрической оценкой выживаемости или роста клеток. Проводится семь измерений оптической плотности (ноль ( $T_2$ ), контрольный рост в отсутствие исследуемого соединения ( $C$ ), рост в присутствии исследуемого соединения в диапазоне концентраций 0.01–100  $\mu\text{M}$  ( $T_i$ )), процент роста рассчитывается для каждой концентрации по формуле:

$$\left[ \frac{(T_i - T_2) / (C - T_2)}{(T_i - T_2) / T_2} \right] \times 100 \text{ для концентраций, где } T_i \geq T_2,$$

$$\left[ \frac{(T_i - T_2) / T_2}{(T_i - T_2) / T_2} \right] \times 100 \text{ для концентраций, где } T_i < T_2.$$

Три параметра дозозависимости рассчитано для каждого соединения. Концентрация, при которой инги-

бирование роста составляет 50% ( $GI_{50}$ ), рассчитывается как  $[(T_i - T_z)/(C - T_z)] \times 100 = 50$ ; концентрация, при которой происходит полное ингибирование роста (TGI), рассчитывается как  $T_i = T_z$ .  $LC_{50}$  – концентрация, при которой вещество обуславливает 50% уменьшение количества белка, по сравнению с преинкубационным периодом, рассчитывается как  $[(T_i - T_z) / T_z] \times 100 = -50$ . Значения рассчитывают для каждого из этих трех параметров, если данный уровень был достигнут. Если эффект не был достигнут или был превышен, значения для данных параметров выражают как максимальное или минимальное значение исследуемых концентраций. Наименьшие значения десятичного логарифма  $GI_{50}$ , TGI,  $LC_{50}$  были получены для наиболее чувствительных клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке "Epmatine Ltd." (Киев, Украина).

Авторы выражают благодарность группе синтеза лекарственных препаратов и химии Национального института рака (Бетесда, США) за проведенный *in vitro* скрининг противоракового действия синтезированных соединений.

Авторы выражают благодарность с. н. с. Ф. М. Долгушину (ИНЭОС РАН, Москва) за помощь в проведении эксперимента по рентгеноструктурному исследованию.

#### Список литературы

- Voskoboynik, O. Yu.; Kolomoets, O. S.; Palchikov, V. A.; Kovalenko, S. I.; Belenichev, I. F.; Shishkina, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1134. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 1134.]
- (a) Sharma S. *Sulfur Rep.* **1989**, 8, 327. (b) Mukerjee, A. K.; Ashare, R. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1.
- Almajan, G. L.; Barbuceanu, S.-F.; Bancescu, G.; Saramet, I.; Saramet, G.; Draghici, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 6139.
- Liu, F.; Wang, M.; Teng, X.; Zhang, P.; Jiang, L. *Res. Chem. Intermed.* **2014**, 40, 1575.
- Gouda, M. A.; Berghot, M. A.; Baz, E. A.; Hamama W. S. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 1062.
- Mohareb, R. M. *Monatsh. Chem.* **1992**, 123, 341.
- He, P.; Li, Z.-F.; Hou, Q.-F.; Wang, Y.-L.; Zhao, K. *ARKIVOC* **2013**, (iii), 199.
- Luo, J.; Zhao, A.; Zheng, C.; Wang, T. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, 192, 1124.
- Dai, Q.; Liao, Q.; Huang, N.; Liu, M. *Adv. Mater. Res.* **2013**, 740, 469.
- Mandey, F. *Indones. J. Chem.* **2001**, 1, 125.
- Nguyen, S. T.; Li, B.; Peet, N. P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6056.
- Seyfi, S.; Hossaini, Z.; Rostami-Charati, F. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2013**, 16, 652.
- Berest, G. G.; Voskoboynik, O. Y.; Kovalenko, S. I.; Nosulenko, I. S.; Antypenko, L. M.; Antypenko, O. M.; Shvets, V. M.; Katsev, A. M. *Sci. Pharm.* **2012**, 80, 37.
- Berest, G. G.; Voskoboynik, O. Yu.; Kovalenko, S. I.; Antypenko, O. M.; Nosulenko, I. S.; Katsev, A. M.; Shandrovskaia, O. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 6066.
- Kovalenko, S. I.; Nosulenko, I. S.; Voskoboynik, A. Yu.; Berest, G. G.; Antypenko, L. N.; Antypenko, A. N.; Katsev, A. M. *Sci. Pharm.* **2012**, 80, 837.
- Kovalenko, S. I.; Nosulenko, I. S.; Voskoboynik, A. Yu.; Berest, G. G.; Antypenko, L. N.; Antypenko, A. N.; Katsev, A. M. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 2610.
- Voskoboynik, A. Yu.; Berest, G. G.; Kovalenko, S. I.; Omelchenko, I. V.; Shishkin, O. V. *Issues Chem. Chem. Technol.* **2010**, (4), 16. [*Вопр. химии и хим. технол.* **2010**, (4), 16.]
- Nosulenko, I. S.; Voskoboynik, O. Yu.; Berest, G. G.; Safronyuk, S. L.; Kovalenko, S. I.; Kamyshnyi, O. M.; Polishchuk, N. M.; Sinyak, R. S.; Katsev, A. V. *Sci. Pharm.* **2014**, 82, 483.
- Зефилов, Ю. В. *Кристаллография*, **1997**, 42, 936.
- Bürgi, H.-B.; Dunitz, J. D. *Structure correlation*; VCH: Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
- Boyd, M. R.; Paull, K. D. *Drug Dev. Res.* **1995**, 34, 91.
- Boyd, M. R. *Cancer Drug Discovery and Development*; Humana Press, 1997, vol. 2, 23.
- Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757.
- Sergeieva, T. Yu.; Voskoboynik, O. Yu.; Okovytyy, S. I.; Kovalenko, S. I.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. A* **2014**, 118, 1895.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.