

[1,2,4]Триазино[2,3-с]хиназолины 2*. Синтез, строение и противосудорожная активность новых 3'-R¹-спиро[(аза/окса/тиа)циклоалкил- 1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-онов

Алексей Ю. Воскобойник¹, Александра С. Коломоец¹, Виталий А. Пальчиков²,
Сергей И. Коваленко^{1*}, Игорь Ф. Беленичев¹, Светлана В. Шишкина³

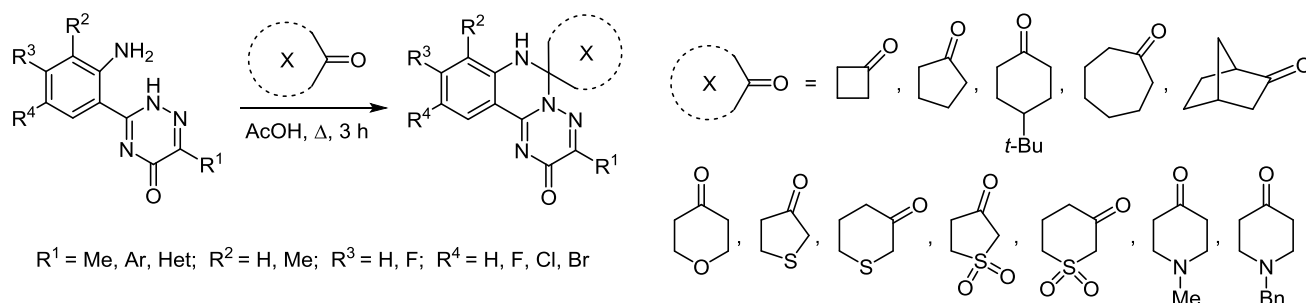
¹ Запорожский государственный медицинский университет,
пр. Маяковского, 26, Запорожье 69035, Украина; e-mail: kovalenkosergiy@gmail.com

² Днепровский национальный университет им. Олеся Гончара,
пр. Гагарина, 72, Днепр 49000, Украина; e-mail: palchikoff@mail.ru

³ НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,
пр. Науки, 60, Харьков 61000, Украина; e-mail: sveta@xray.isc.kharkov.com

Поступило 27.03.2017

Принято 19.05.2017



На основе реакции (5+1)-циклоконденсации замещенных 6-R¹-3-(2-аминофенил)-1,2,4-триазин-5(2H)-онов с циклическими кетонами получены ранее неизвестные 3'-R¹-спиро[(аза/окса/тиа)циклоалкил-1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-оны. Установлено, что стерические и электронные факторы циклических кетонов не влияют на продолжительность реакции и выходы продуктов. Строение синтезированных соединений доказано спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрией и рентгеноструктурным анализом. Синтезированные соединения являются перспективными противосудорожными агентами.

Ключевые слова: 6-R¹-3-(2-аминофенил)-1,2,4-триазин-5(2H)-оны, [1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолины, противосудорожная активность, спектральные характеристики, циклические кетоны, (5+1)-циклоконденсация.

Интерес к разработке новых методов синтеза спиро-конденсированных хиназолинов обусловлен в первую очередь их высокой биологической активностью. Среди них обнаружены соединения, обладающие высокой актопротекторной,^{2a} противосудорожной,^{2b} противовоспалительной,^{2c} противоопухолевой,^{2d,e} активностью, а также являющиеся ингибиторами NO-синтазы,^{2c} рецепторов PARP-1,^{2e} фосфодиэстеразы (PDE7),^{2f} инозин-5-монофосфатдегидрогеназы II типа (IMPDH II),^{2g} а также лигандами NOP-рецепторов^{2h} и агонистами хоризматмутазы²ⁱ (рис. 1).

Некоторые представители спирохиназолинов встречаются в растительном мире, например лапатыны А и

В, аландитрипинон, алантрипинон, алантрилеунон, алантрифенон, фумихиназолины С и Н, хинадолин В, анихиназолин А и спирохиназолин.^{3a-c} Интересно, что приведенная группа природных веществ была выделена из культуральной жидкости гифомицетов (*Penicillium lapatayae*, *Penicillium thymicola*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavipes*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus* sp. FKI-1746, *Aspergillus nidulans* Ma-143, *Acremonium* sp., *Eupenicillium* spp.).^{3b,c} У некоторых из названных спирохиназолинов установлена биологическая активность. Показано, что хинадолин В проявляет ингибирующую активность по отношению к синтезу липидов в макрофагах мышей,^{3b} фумихиназолин С и спирохиназолин проявляют цитотоксическое действие,^{2b,c} анихиназолины А и С прояв-

* Сообщение 1 см.¹

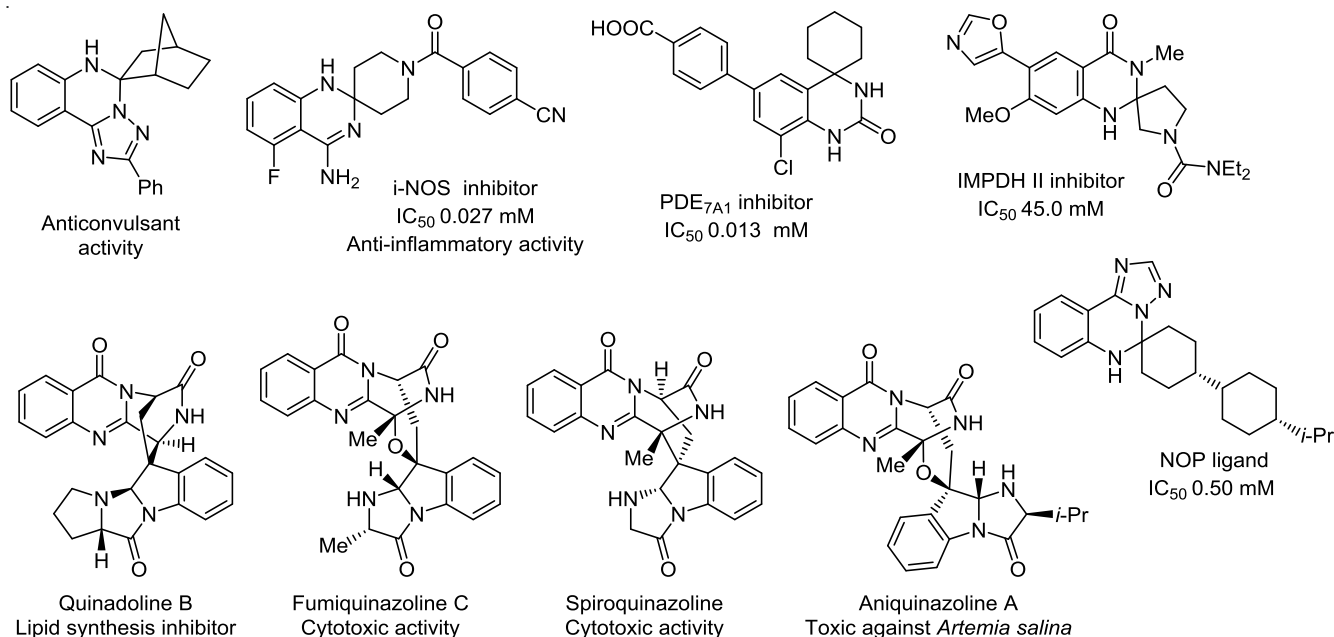


Рисунок 1. Синтетические и природные спироконденсированные хиназолины с фармакологической активностью.

ляют токсическое действие по отношению к *Artemia salina*^{3c} (рис. 1).

Наиболее распространенным методом синтеза спиро-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов является циклоконденсация, основанная на взаимодействии амидов^{2e,g,i,4a-c} или гидразидов^{4d-f} антралиновой кислоты или 2-нитробензамида^{4g} с циклическими кетонами. Кроме того, эффективным методом синтеза 3-ароил(гетароил)-аминозамещенных спиро-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов является одnoreакторная трехкомпонентная реакция изотопного ангидрида, циклических кетонов и гидразидов ароматических или гетероароматических карбоновых кислот в этаноле в присутствии 20% фосфорной кислоты^{4h} или без растворителя в присутствии катионита (SAB-Pr-SO₃H).⁴ⁱ Недавно было показано,^{2h,4j} что 2-замещенные 6'*H*-спиро[циклоалкил(гетарил)-1,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолины] образуются при взаимодействии 2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)анилинов с циклическими кетонами в 2-пропанол в присутствии кислотного катализатора (конц. H₂SO₄) или в уксусной кислоте. Несмотря на огромную значимость перечисленных выше реакций, взаимодействие замещенных 6-*R*¹-3-(2-аминофенил)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов с циклическими кетонами не было изучено.

Следовательно, в контексте поиска потенциальных биологически активных соединений интересным и актуальным является спиросочетание [1,2,4]триазино-[2,3-*c*]хиназолиновой системы с карбоциклическими или гетероциклическими фрагментами, особенно с учетом установленного фармакологического эффекта описанных нами ранее спироконденсированных производных хиназолина.^{2b}

Представленная работа является продолжением наших предыдущих исследований^{4j} и посвящена изучению возможности синтеза новых потенциально биоактивных 3'-*R*¹-спиро[(аза/окса/тиа)циклоалкил-

1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин]-2(7'*H*)-онов на основе 6-*R*¹-3-(2-аминофенил)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов.

Установлено, что реакция анилинов **1–20** с циклическими кетонами при кипячении в уксусной кислоте протекает гладко и приводит к образованию индивидуальных соединений **21–87** с высокими выходами (схема 1, табл. 1, 2). Природа кетонов не влияет на протекание реакции, а время, необходимое для ее завершения, по данным ТСХ, варьирует в пределах 2–3 ч.

Индивидуальность и строение синтезированных соединений были подтверждены с использованием комплекса физико-химических методов: элементного анализа, спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и хромато-масс-спектрометрии.

Полученные данные спектров ЯМР ¹H позволяют выявить ряд закономерностей, характерных для спиро-триазинохиназолиновых систем. Так, в спектрах соединений **21–87** отмечаются синглетные сигналы протона NH в положении 7 при 6.10–7.97 м. д. Важно, что на значение химического сдвига данного сигнала существенное влияние оказывает электронный эффект спироконденсированного фрагмента в положении 6. Так, в ряду незамещенных триазинохиназолиновых систем с циклобутановым заместителем (соединения **21–24**) сигналы протона NH регистрируются при 7.76–7.86 м. д. Расширение спироцикла на одну гомологическую единицу (соединения **25–32**), как и следовало ожидать, приводит к диамагнитному сдвигу данного сигнала на 0.35–0.38 м. д. Дальнейшее расширение спироцикла до циклогексанового фрагмента, а также наличие *трет*-бутильного заместителя в положении 4 (соединения **33–40**) приводят к диамагнитному сдвигу сигнала протона на 0.60 м. д., в сравнении с соединениями **21–24**. Подобная картина прослеживается и в случае соединений **41–43** с циклогептановым фрагментом, сигналы протона NH которых резонируют в области 7.37–7.44 м. д.

Схема 1

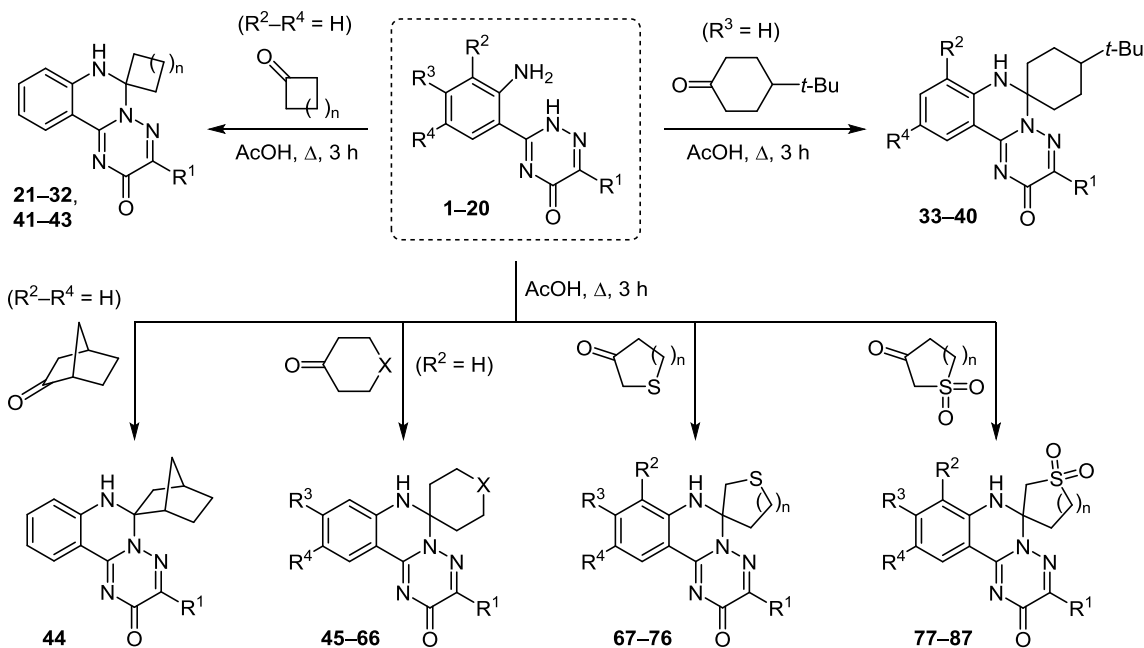


Таблица 1. Заместители в исходных 6- R^1 -3-(2-аминофенил)-1,2,4-триазин-5(2H)-онах 1–20

Соединение	R^1	R^2	R^3	R^4	Соединение	R^1	R^2	R^3	R^4	Соединение	R^1	R^2	R^3	R^4
1	Me	H	H	H	8	4-EtOC ₆ H ₄	H	H	H	15	Ph	H	H	Cl
2	Ph	H	H	H	9	Тиофен-2-ил	H	H	H	16	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	Cl
3	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	H	10	4-MeC ₆ H ₄	H	H	H	17	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	Br
4	4-FC ₆ H ₄	H	H	H	11	Ph	Me	H	H	18	4-FC ₆ H ₄	H	H	Br
5	4-EtC ₆ H ₄	H	H	H	12	Ph	H	H	Br	19	4-FC ₆ H ₄	H	F	F
6	4-(<i>i</i> -Pr)C ₆ H ₄	H	H	H	13	Ph	H	F	H	20	4-MeOC ₆ H ₄	Me	H	H
7	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	H	H	H	14	4-MeOC ₆ H ₄	H	F	H					

Таблица 2. Заместители в соединениях 21–87

Соединение	R^1	R^2	R^4	n	Соединение	R^1	R^3	R^4	X	Соединение	R^1	R^2	R^3	R^4	n
21	Me	–	–	1	44	4-MeOC ₆ H ₄	–	–	–	67	4-FC ₆ H ₄	H	H	H	1
22	Ph	–	–	1	45	Ph	H	H	O	68	4-MeOC ₆ H ₄	Me	H	H	1
23	4-MeOC ₆ H ₄	–	–	1	46	Ph	F	H	O	69	Ph	H	F	H	1
24	4-FC ₆ H ₄	–	–	1	47	4-MeOC ₆ H ₄	F	H	O	70	4-MeOC ₆ H ₄	H	F	H	1
25	Me	–	–	2	48	Ph	H	Cl	O	71	Ph	H	H	Cl	1
26	Ph	–	–	2	49	4-MeOC ₆ H ₄	H	Cl	O	72	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	Cl	1
27	4-EtC ₆ H ₄	–	–	2	50	Ph	H	Br	O	73	Ph	H	H	H	2
28	4-(<i>i</i> -Pr)C ₆ H ₄	–	–	2	51	4-MeOC ₆ H ₄	H	Br	O	74	Ph	H	F	H	2
29	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	–	–	2	52	Ph	H	H	NMe	75	4-MeOC ₆ H ₄	H	F	H	2
30	4-EtOC ₆ H ₄	–	–	2	53	4-MeC ₆ H ₄	H	H	NMe	76	Ph	H	H	Cl	2
31	4-FC ₆ H ₄	–	–	2	54	4-EtC ₆ H ₄	H	H	NMe	77	4-FC ₆ H ₄	H	H	H	1
32	Тиофен-2-ил	–	–	2	55	4-(<i>i</i> -Pr)C ₆ H ₄	H	H	NMe	78	4-MeOC ₆ H ₄	Me	H	H	1
33	Me	H	H	–	56	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	H	H	NMe	79	4-MeOC ₆ H ₄	H	F	H	1
34	Ph	H	H	–	57	4-EtOC ₆ H ₄	H	H	NMe	80	Ph	H	H	Cl	1
35	4-MeC ₆ H ₄	H	H	–	58	4-FC ₆ H ₄	H	H	NMe	81	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	Cl	1
36	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	–	59	4-FC ₆ H ₄	H	Br	NMe	82	Ph	H	H	H	2
37	4-FC ₆ H ₄	H	H	–	60	Ph	F	H	NMe	83	4-FC ₆ H ₄	H	H	H	2
38	Тиофен-2-ил	H	H	–	61	4-MeOC ₆ H ₄	F	H	NMe	84	Ph	H	F	H	2
39	Ph	Me	H	–	62	4-FC ₆ H ₄	F	F	NMe	85	4-MeOC ₆ H ₄	H	F	H	2
40	Ph	H	Br	–	63	4-MeOC ₆ H ₄	H	Cl	NMe	86	Ph	H	H	Cl	2
41	Me	–	–	4	64	Ph	H	H	NBn	87	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	Cl	2
42	4-MeOC ₆ H ₄	–	–	4	65	Me	H	H	S						
43	4-FC ₆ H ₄	–	–	4	66	4-FC ₆ H ₄	H	H	S						

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **45–66** также указывают на то, что химический сдвиг протона NH зависит и от донорно-акцепторных свойств фрагмента в положении 6. Так, в спектрах соединений **45–51** со спиропирановым циклом сигнал протона NH проявляется при 7.55–7.74 м. д., в спектрах соединений **52–63** со спиропиперидиновым циклом – при 7.24–7.59 м. д., а в спектрах соединений **65, 66** со спиротиопирановым циклом – при 7.15–7.27 м. д. Таким образом, чем выше электроотрицательность гетероатома входящего в цикл, тем больший парамагнитный сдвиг наблюдается для сигнала протона NH. Подобным образом влияет на химический сдвиг протона NH введение спироконденсированного тиофенового цикла (соединения **67–72**) или изменение положения гетероатома в спироконденсированном фрагменте (соединения **73–76**). К тому же значительное влияние на химический сдвиг протона NH оказывает метильная группа в положении 8 (соединения **39, 68, 78**), смещая сигнал протона NH в сильное поле на 0.90–1.17 м. д. по сравнению с незамещенными соединениями.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **21–87** сигналы протонов спирофрагмента в положении 6 регистрируются как сложный набор мультиплетов в алифатической части спектра. Спектры ЯМР ^1H соединений **67–87** также характеризуются особенностями, связанными с наличием асимметрического атома углерода. Так, в спектрах ЯМР ^1H этих соединений сигналы метиленовой группы в положении 2 тиофенового или тиопиранового фрагмента регистрируются в виде двух дублетов при 2.90–3.78 и 3.38–4.26 м. д. соответственно с КССВ 11.5–15.4 Гц.

Незамещенный триазино[2,3-с]хиназолиновый фрагмент в спектрах ЯМР ^1H соединений **21–38, 41–45, 52–58, 64–67, 73, 82, 83** образует субспектр из двух однопротонных дублетов с КССВ 7.2–7.8 Гц (протоны Н-8, Н-11) и двух однопротонных мультиплетов (протоны Н-9, Н-10). В случае 9-фторзамещенных соединений **46, 47, 60, 61, 69, 70, 74, 75, 79, 84, 85** протон Н-8 проявляется как дублет, протоны Н-10, Н-11 – в виде мультиплетов вследствие спин-спинового взаимодействия с атомом фтора. Кроме того, спектры соединений **21–87** характеризуются наличием субспектров заместителя в положении 3 с соответствующей мультиплетностью и химическими сдвигами.^{5a}

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **23, 25, 40, 42, 45, 52, 55, 58, 65, 73** наблюдается характеристический сигнал sp^3 -гибридизованного атома углерода в спиропозиции (положение 6') при 75.8–82.3 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **44**, которое содержит конформационно жесткий бицикл, наблюдается удвоение ряда сигналов, что связано с магнитной неэквивалентностью атомов углерода в диастереоизомерах.^{5a}

Масс-спектрометрическое исследование показало, что в условиях электронного удара (70 эВ) спиро-системы **28, 40** характеризуются низкой интенсивностью молекулярного иона.^{5b} Основной первичный распад иона $[\text{M}]^+$ соединения **28** обусловлен двумя параллельными направлениями фрагментации. Первое

направление фрагментации предполагает отщепление олефина от иона $[\text{M}]^+$ с образованием фрагментарных ионов $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (m/z 344 (13%)) и $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ (m/z 317 (10%)). Второе направление фрагментации заключается в дегградации иона $[\text{M}]^+$ по связям C(2)–C(3) и N(4)–N(5) с образованием фрагментарного иона с m/z 198 (100%). В свою очередь, молекулярный ион $[\text{M}]^+$ соединения **40** изначально выбрасывает стабильный ион $[\text{mpet}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ (m/z 57 (100%)), альтернативно образуется осколочный ион $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{14}]^+$ (m/z 379/381 (3/2%)), претерпевающий фрагментацию по связям C(2)–C(3) и N(4)–N(5) с образованием фрагментарного иона с m/z 276/278 (58/55%).

С целью более убедительного доказательства структуры проведен РСА соединения **40** (рис. 2). Необходимый монокристалл получен медленной кристаллизацией из уксусной кислоты. В независимой части элементарной ячейки обнаружены две молекулы (А и В), отличающиеся некоторыми геометрическими параметрами. Центральный пиримидиновый цикл трициклического фрагмента находится в конформации "софа" (параметры складчатости: $^{\circ}\text{S}$ 0.64, Θ 47.8°, Ψ 10.7° в молекуле А и $^{\circ}\text{S}$ 0.63, Θ 44.5°, Ψ 10.5° в молекуле В). Отклонение атома C(8) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляет 0.59 Å в молекуле А и –0.57 Å в молекуле В. Насыщенный спирокарбоцикл находится в конформации "кресло" (параметры складчатости: $^{\circ}\text{S}$ 1.16, Θ 1.8°, Ψ 13.3° в молекуле А и $^{\circ}\text{S}$ 1.14, Θ 0.1°, Ψ 0.0° в молекуле В, рис. 2).

Отклонения атомов C(8) и C(13) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют 0.65 Å для молекулы А и –0.72 Å для молекулы В. Угол между плоским фрагментом пиримидинового цикла и среднеквадратичной плоскостью, проходящей через атомы C(11), C(12), C(14) и C(15) насыщенного цикла, составляет 118° в обеих молекулах. При этом между

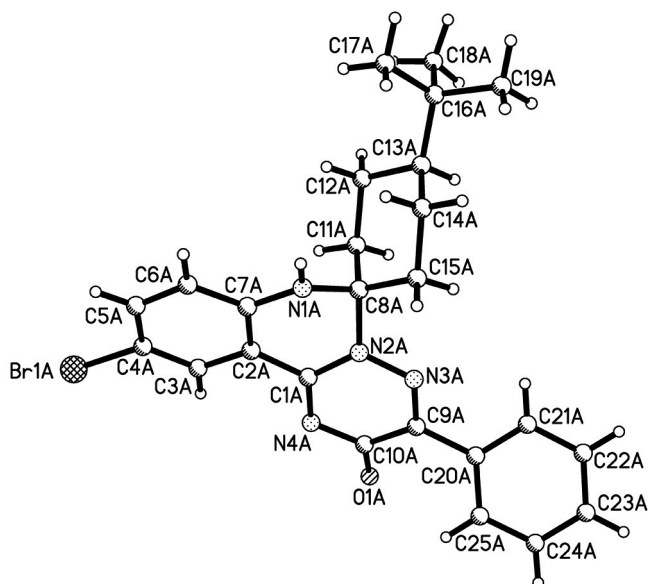


Рисунок 2. Молекулярное строение соединения **40** в кристалле по данным РСА.

атомами этих циклов возникают укороченные внутримолекулярные контакты соответственно в молекулах А и В (в скобках указана сумма вандерваальсовых радиусов): Н(11b)···С(2) 2.83 и 2.87 Å и Н(11b)···С(7) 2.77 и 2.78 Å (2.87 Å), Н(14b)···Н(1Na) 2.28 и 2.27 Å (2.34 Å), Н(15a)···N(3) 2.38 и 2.41 Å (2.67 Å). Связь N(2)–C(8) (1.507(4) (молекула А) и 1.511(4) Å (молекула В)) удлинена по сравнению с ее средним значением^{5d} 1.469 Å. трет-Бутильный заместитель занимает экваториальное положение и развернут таким образом, что связь C(16)–C(19) антиперипланарна связи C(12)–C(13) (торсионные углы соответственно в молекулах А и В: C(11)–C(12)–C(13)–C(16) 174.3(4) и –176.8(4)°, C(12)–C(13)–C(16)–C(19) –175.0(4) и 177.5(5)°). Между атомами заместителя и атомами насыщенного карбоцикла обнаружено достаточно сильное стерическое отталкивание, о чем свидетельствуют укороченные внутримолекулярные контакты соответственно в молекулах А и В (в скобках указана сумма вандерваальсовых радиусов): Н(12a)···С(18) 2.64 и 2.69 Å (2.87 Å), Н(12a)···Н(18b) 2.18 и 2.20 Å (2.34 Å), Н(14a)···С(19) 2.65 и 2.62 Å (2.87 Å), Н(14a)···Н(19c) 2.07 и 2.20 Å (2.34 Å), Н(14b)···С(17) 2.80 и 2.81 Å (2.87 Å), Н(14b)···Н(17b) 2.28 и 2.24 Å (2.34 Å), Н(17a)···С(14) 2.75 и 2.76 Å (2.87 Å), Н(17c)···С(12) 2.84 и 2.80 Å (2.87 Å), Н(19c)···С(14) 2.69 и 2.77 Å (2.87 Å), Н(18b)···С(12) 2.76 Å для обеих молекул (2.87 Å), Н(12d)···С(17) 2.80 Å для молекулы В (2.87 Å), Н(12d)···Н(17e) 2.30 Å для молекулы В (2.34 Å). Триазинный цикл полициклического фрагмента находится в конформации "уплощенная софа" с параметрами складчатости *S* 0.22, Θ 66.1°, Ψ 12.8° в молекуле А и *S* 0.22, Θ 67.6°, Ψ 10.7° в молекуле В. Отклонение атома С(10) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляет 0.20 Å в молекуле А и –0.20 Å в молекуле В. Между бензольным и триазинным циклами в трициклическом фрагменте обнаружено

аттрактивное взаимодействие Н(3)···N(4) 2.60 в молекуле А и 2.57 Å в молекуле В (сумма вандерваальсовых радиусов 2.67 Å). Фенильный заместитель несколько некопланарен плоскости триазинного цикла вследствие отталкивания между ними (укороченные контакты соответственно в молекулах А и В (в скобках указана сумма вандерваальсовых радиусов) Н(21)···N(3) 2.48 и 2.49 Å (2.67 Å), Н(25)···С(10) 2.80 и 2.81 Å (2.87 Å)).

В кристалле молекулы соединения **40** образуют бесконечные цепочки вдоль кристаллографического направления [1 0 0] за счет межмолекулярных водородных связей N(1a)–H···O(1a)' (*x* – 1, *y*, *z*) (расстояние Н···О 2.23 Å, угол N–H···O 159°) и N(1b)–H···O(1b)' (*x* – 1, *y*, *z*) (расстояние Н···О 2.16 Å, угол N–H···O 167°). Образование водородных связей приводит к удлинению связи C(10)–O(1) до 1.236(4) Å в молекуле А и 1.235(4) Å в молекуле В по сравнению со средним значением 1.210 Å.

В продолжение направленного поиска соединений с противосудорожной активностью среди спироконденсированных хиназолинов^{2b} и дальнейшего изучения влияния заместителя в положении 6 и соответствующей [1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолиновой системы на данный вид действия для испытания на модели пентилентетразоловых судорог был отобран ряд ключевых соединений с различными спироконденсированными фрагментами.

Результаты исследований показали (табл. 3), что введение пентилентетразола приводило к развитию эпилептических судорог с выраженной клонико-тонической фазой и 100% летальностью среди животных. Так, в контрольной группе латентный период судорог составлял в среднем 6.33 ± 0.55 мин, а продолжительность клонико-тонических судорог – 8.12 ± 0.65 мин. Судорожный синдром у животных контрольной группы имел выраженные и периодически повторяющиеся клонико-тонические припадки с четко просле-

Таблица 3. Противосудорожная активность синтезированных соединений на модели пентилентетразоловых судорог

Соединение	Латентный период судорог, мин	Длительность клонико-тонических судорог, мин	Летальность, %	Выраженность судорог в баллах
Контроль	6.33 ± 0.55	8.12 ± 0.65	100	7.2 ± 0.53
23	$47.2 \pm 3.0^*$	$2.8 \pm 0.33^*$	30*	$4.55 \pm 0.32^*$
33	$24.6 \pm 1.5^*$	$4.37 \pm 0.43^*$	70*	5.92 ± 0.66
34	$12.5 \pm 0.8^*$	6.18 ± 2.11	90*	6.88 ± 1.21
42	$18.3 \pm 2.0^*$	5.89 ± 1.55	60*	5.11 ± 0.86
44	$22.8 \pm 1.0^*$	$5.12 \pm 0.82^*$	70*	5.51 ± 0.52
45	$16.7 \pm 1.1^*$	5.44 ± 1.10	70*	5.36 ± 1.16
47	$12.6 \pm 1.2^*$	6.22 ± 1.41	90*	6.11 ± 0.42
52	$12.7 \pm 1.1^*$	5.88 ± 1.91	80*	5.90 ± 0.72
54	$15.2 \pm 0.8^*$	$5.17 \pm 0.76^*$	70*	5.32 ± 0.22
58	$14.1 \pm 1.0^*$	5.76 ± 1.12	80*	5.76 ± 1.12
65	$17.2 \pm 1.1^*$	7.55 ± 1.80	80*	6.54 ± 0.87
73	$17.1 \pm 1.2^*$	5.11 ± 1.23	70*	5.12 ± 0.97
83	$12.8 \pm 1.1^*$	5.75 ± 1.43	70*	5.82 ± 0.63
Ламотриджин	$31.7 \pm 1.5^*$	$2.72 \pm 0.52^*$	20*	$3.4 \pm 0.55^*$

* Достоверность ($p \leq 0.05$) в сравнении с контрольной группой животных.

живающейся фазой тонической экстензии (описто-тонус).

Введение соединений **23**, **33**, **42**, **44**, **73** на фоне развития судорог приводило к достоверному увеличению латентного периода в 2.4–7.5 раза, сокращению продолжительности клонико-тонических припадков в 1.4–2.9 раза, снижению летальности среди животных на 30–70% по сравнению с контролем (табл. 1). Соединения **34**, **45**, **47**, **52**, **54**, **58**, **65**, **83** показали умеренную противосудорожную активность, превышая основные показатели контрольной группы животных на 20–30% (табл. 3). Выраженная противосудорожная активность характерна для соединения **23**, которое по силе эффекта конкурирует с препаратом сравнения (ламотриджином).

Таким образом, на основе замещенных 6-*R*¹-3-(2-аминофенил)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов получены неизвестные 3'-*R*¹-спиро[аза/окса/тиа]циклоалкил-1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин]-2'(7'*H*)-оны, строение которых доказано спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрией, а также рентгеноструктурным анализом. Синтезированные соединения проявляют противосудорожную активность на модели пентилентетразоловых судорог, одно из соединений по силе действия конкурирует с препаратом ламотриджином.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Alpha с использованием приставки ATR (прямое введение образца). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Mercury 400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ (спектры ЯМР ¹³C соединений **40** и **55** зарегистрированы в ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:1), внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры зарегистрированы на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series, оснащенный диодно-матричным и масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL, система растворителей MeCN–H₂O–HCOOH, градиентное элюирование, химическая ионизация при атмосферном давлении (ХИАД), одновременное сканирование положительных и отрицательных ионов в диапазоне 80–1000 *m/z*. Масс-спектры соединений **28**, **40** 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. Элементный анализ (С, Н, N, S) выполнен на приборе Elementar vario EL cube. Температуры плавления определены капиллярным способом на приборе Stuart SMP30.

Соединения **1–20** получены по литературным методикам.^{6a,b} Используются коммерчески доступные реактивы компаний Merck, Sigma-Aldrich и Enamine.

Синтез замещенных 3'-*R*¹-спиро[аза/окса/тиа]циклоалкил-1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин]-2'(7'*H*)-онов **21–87 (общая методика).** К раствору 0.01 моль соединения **1–20** в 20 мл ледяной АсОН добавляют 0.01 моль соответствующего циклоалканона или гетероциклического кетона (циклобутанона, циклопентанона, 4-*трет*-бутилциклогексанона, циклогептанона, бицикло[2.2.1]гептан-2-она, тетрагидро-4*H*-пирани-

4-она, 1-метил(бензил)пиперидин-4-онов, тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она, дигидротиофен-3(2*H*)-она, 1,1-диоксида дигидротиофен-3(2*H*)-она, дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-она, 1,1-диоксида дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-она). Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч, уксусную кислоту после окончания реакции отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 20 мл MeOH, смесь перемешивают, осадок отфильтровывают и сушат.

3-Метилспиро[[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин-6,1'-циклобутан]-2(7*H*)-он (21). Выход 0.90 г (35%). Т. пл. 253–254 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.77–2.09 (2*H*, м, 3-CH₂ циклобутан); 2.26 (3*H*, с, CH₃); 2.30–2.43 (2*H*, м) и 2.83–2.98 (2*H*, м, 2,4-CH₂ циклобутан); 6.75–6.84 (1*H*, м, H-10); 6.87 (1*H*, д, *J* = 7.6, H-8); 7.28–7.40 (1*H*, м, H-9); 7.76 (1*H*, с, NH); 7.94 (1*H*, д, *J* = 7.6, H-11). Масс-спектр, *m/z*: 255 [M+H]⁺. Найдено, %: С 66.20; Н 5.50; N 22.12. C₁₄H₁₄N₄O. Вычислено, %: С 66.13; Н 5.55; N 22.03.

3-Фенилспиро[[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин-6,1'-циклобутан]-2(7*H*)-он (22). Выход 3.00 г (94%). Т. пл. 271–274 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.72–2.13 (2*H*, м, 3-CH₂ циклобутан); 2.22–2.52 (2*H*, м) и 3.04–3.13 (2*H*, м, 2,4-CH₂ циклобутан); 6.80–6.89 (1*H*, м, H-10); 6.91 (1*H*, д, *J* = 7.6, H-8); 7.33–7.41 (1*H*, м, H-9); 7.41–7.51 (3*H*, м, H-3,4,5 Ph); 7.86 (1*H*, с, NH); 7.99 (1*H*, д, *J* = 7.7, H-11); 8.23 (2*H*, д, *J* = 8.5, H-2,6 Ph). Масс-спектр, *m/z*: 317 [M+H]⁺. Найдено, %: С 72.09; Н 5.17; N 17.79. C₁₉H₁₆N₄O. Вычислено, %: С 72.14; Н 5.10; N 17.71.

3-(4-Метоксифенил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин-6,1'-циклобутан]-2(7*H*)-он (23). Выход 2.80 г (82%). Т. пл. 282–284 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.81–2.08 (2*H*, м, 3-CH₂ циклобутан); 2.35–2.61 (2*H*, м) и 2.88–3.18 (2*H*, м, 2,4-CH₂ циклобутан); 3.86 (3*H*, с, OCH₃); 6.78–6.88 (1*H*, м, H-10); 6.90 (1*H*, д, *J* = 8.2, H-8); 6.96 (2*H*, д, *J* = 8.0, H-3,5 Ar); 7.31–7.38 (1*H*, м, H-9); 7.82 (1*H*, с, NH); 7.97 (1*H*, д, *J* = 7.7, H-11); 8.27 (2*H*, д, *J* = 7.8, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 12.5; 34.8; 55.8; 78.5; 113.3; 114.1; 114.3; 116.0; 119.5; 125.7; 127.3; 127.6; 128.6; 130.8; 131.7; 135.3; 145.5; 146.9; 151.7; 161.4; 161.5. Масс-спектр, *m/z*: 347 [M+H]⁺. Найдено, %: С 69.39; Н 5.31; N 16.25. C₂₀H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: С 69.35; Н 5.24; N 16.17.

3-(4-Фторфенил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин-6,1'-циклобутан]-2(7*H*)-он (24). Выход 3.10 г (92%). Т. пл. 264–266 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.84–2.15 (2*H*, м, 3-CH₂ циклобутан); 2.36–2.48 (2*H*, м) и 3.03–3.10 (2*H*, м, 2,4-CH₂ циклобутан); 6.80–6.89 (1*H*, м, H-10); 6.90 (1*H*, д, *J* = 8.1, H-8); 7.09–7.27 (2*H*, м, H-3,5 Ar); 7.30–7.47 (1*H*, м, H-9); 7.86 (1*H*, с, NH); 7.98 (1*H*, д, *J* = 7.7, H-11); 8.33 (2*H*, д, *J* = 8.3, *J* = 5.8, H-2,6 Ar). Масс-спектр, *m/z*: 335 [M+H]⁺. Найдено, %: С 68.20; Н 4.48; N 16.81. C₁₉H₁₅FN₄O. Вычислено, %: С 68.25; Н 4.52; N 16.76.

3-Метилспиро[[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин-6,1'-циклопентан]-2(7*H*)-он (25). Выход 2.00 г (74%). Т. пл. 257–259 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3218, 3186, 3101, 3012, 2952, 2866, 1628, 1613, 1595, 1522, 1478, 1447, 1426, 1374, 1324, 1268, 1215, 1196, 1158, 1109, 1073, 1034, 1000,

953, 863, 788, 773, 753, 683, 657. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.80 (4H, д. д., $J = 17.3$, $J = 6.7$, 3,4- CH_2 циклопентан); 1.94–2.04 (2H, м) и 2.33–2.44 (2H, м, 2,5- CH_2 циклопентан); 2.23 (3H, с, CH_3); 6.60–6.92 (2H, м, Н-8,10); 7.29–7.38 (1H, м, Н-9); 7.39 (1H, с, NH); 7.95 (1H, д, $J = 7.8$, Н-11). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.3; 23.4; 37.2; 85.6; 113.3; 115.0; 118.1; 133.8; 145.3; 150.6; 152.9; 161.6. Масс-спектр, m/z : 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 67.22; Н 6.03; N 20.97. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 67.15; Н 6.01; N 20.88.

3-Фенилспиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклопентан]-2(7H)-он (26). Выход 3.10 г (93%). Т. пл. 287–289 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.72–1.91 (4H, м, 3,4- CH_2 циклопентан); 2.02–2.16 (2H, м) и 2.54–2.60 (2H, м, 2,5- CH_2 циклопентан); 6.77–6.95 (2H, м, Н-8,10); 7.32–7.41 (1H, м, Н-9); 7.53–7.71 (4H, м, NH, Н-3,4,5 Ph); 8.02 (1H, д, $J = 7.6$, Н-11); 8.20 (2H, д, $J = 5.9$, Н-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 72.69; Н 5.55; N 17.07. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 72.71; Н 5.49; N 16.96.

3-(4-Этилфенил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклопентан]-2(7H)-он (27). Выход 2.77 г (78%). Т. пл. 263–266 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 1.64–1.97 (4H, м, 3,4- CH_2 циклопентан); 2.00–2.20 (2H, м) и 2.45–2.55 (2H, м, 2,5- CH_2 циклопентан); 2.71 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 6.74–6.94 (2H, м, Н-8,10); 7.27 (2H, д, $J = 7.8$, Н-3,5 Ar); 7.32–7.42 (1H, м, Н-9); 7.47 (1H, с, NH); 7.99 (1H, д, $J = 7.8$, Н-11); 8.10 (2H, д, $J = 7.9$, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 73.80; Н 6.27; N 15.70. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 73.72; Н 6.19; N 15.63.

3-(4-Изопропилфенил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклопентан]-2(7H)-он (28). Выход 2.08 г (56%). Т. пл. 230–232 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (6H, д, $J = 6.5$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.69–1.94 (4H, м, 3,4- CH_2 циклопентан); 1.96–2.18 (2H, м) и 2.48–2.52 (2H, м, 2,5- CH_2 циклопентан); 2.98 (1H, д. т., $J = 12.5$, $J = 5.7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.77–6.96 (2H, м, Н-8,10); 7.30 (2H, д, $J = 7.6$, Н-3,5 Ar); 7.33–7.41 (1H, м, Н-9); 7.47 (1H, с, NH); 7.99 (1H, д, $J = 7.6$, Н-11); 8.10 (2H, д, $J = 7.7$, Н-2,6 Ar). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 372 $[\text{M}]^+$ (11), 344 (13), 343 (16), 317 (10), 315 (8), 226 (9), 199 (39), 198 (100), 185 (21), 155 (21), 131 (13), 130 (44), 128 (5), 103 (22), 102 (17), 98 (6), 97 (7), 71 (16), 70 (6), 69 (19), 67 (9), 41 (17). Масс-спектр (ХИАД), m/z : 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 74.23; Н 6.47; N 15.12. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 74.17; Н 6.49; N 15.04.

3-(3,4-Диметилфенил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклопентан]-2(7H)-он (29). Выход 3.28 г (92%). Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.78–1.94 (4H, м, 3,4- CH_2 циклопентан); 1.95–2.15 (2H, м) и 2.45–2.57 (2H, м, 2,5- CH_2 циклопентан); 2.19–2.40 (6H, м, 2 CH_3); 6.75–6.98 (2H, м, Н-8,10); 7.19 (1H, д, $J = 7.2$, Н-5 Ar); 7.32–7.42 (1H, м, Н-9); 7.48 (1H, с, NH); 7.89 (1H, д, $J = 7.7$, Н-6 Ar); 7.95 (1H, с, Н-2 Ar); 7.99 (1H, д, $J = 8.0$, Н-11). Масс-спектр, m/z : 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 73.65; Н 6.22; N 15.66. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 73.72; Н 6.19; N 15.63.

3-(4-Этоксифенил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклопентан]-2(7H)-он (30). Выход 2.90 г (78%). Т. пл. 289–292 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 1.75–1.94 (4H, м, 3,4- CH_2 циклопентан); 2.02–2.22 (2H, м) и 2.47–2.51 (2H, м, 2,5- CH_2 циклопентан); 4.11 (2H, д. д., $J = 13.5$, $J = 6.6$, OCH_2CH_3); 6.78–6.90 (2H, м, Н-8,10); 6.94 (2H, д, $J = 8.5$, Н-3,5 Ar); 7.28–7.41 (1H, м, Н-9); 7.45 (1H, с, NH); 7.98 (1H, д, $J = 7.7$, Н-11); 8.21 (1H, д, $J = 8.6$, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 70.55; Н 5.90; N 15.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92; N 14.96.

3-(4-Фторфенил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклопентан]-2(7H)-он (31). Выход 3.30 г (95%). Т. пл. 281–283 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.74–1.98 (4H, м, $J = 8.3$, 3,4- CH_2 циклопентан); 2.00–2.17 (2H, м) и 2.52–2.57 (2H, м, 2,5- CH_2 циклопентан); 6.81–6.94 (2H, м, Н-8,10); 7.12–7.26 (2H, м, Н-3,5 Ar); 7.30–7.41 (1H, м, Н-9); 7.45 (1H, с, NH); 8.01 (1H, д, $J = 7.6$, Н-11); 8.18–8.37 (2H, м, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 68.93; Н 4.89; N 16.15. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 68.95; Н 4.92; N 16.08.

3-(Тиофен-2-ил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклопентан]-2(7H)-он (32). Выход 2.95 г (88%). Т. пл. 305–307 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.87 (4H, с, 3,4- CH_2 циклопентан); 1.97–2.16 (2H, м) и 2.51 (2H, с, 2,5- CH_2 циклопентан); 6.72–6.94 (2H, м, Н-8,10); 7.17 (1H, с, Н-4 тиофен); 7.27–7.29 (1H, м, Н-9); 7.51 (1H, с, NH); 7.66 (1H, д, $J = 3.4$, Н-3 тиофен); 7.99 (1H, д, $J = 7.4$, Н-11); 8.23 (1H, с, Н-5 тиофен). Масс-спектр, m/z : 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 64.32; Н 4.85; N 16.70; S 9.55. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 64.27; Н 4.79; N 16.65; S 9.53.

4'-(трет-Бутил)-3-метилспиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклогексан]-2(7H)-он (33). Выход 2.32 г (69%). Т. пл. 298–300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.10 (1H, д. д., $J = 24.2$, $J = 12.7$, 4-СН циклогексан); 1.50 (2H, д. д., $J = 21.0$, $J = 10.9$) и 1.59–1.82 (2H, м, 3,5- CH_2 циклогексан); 1.93–2.17 (4H, м, 2,6- CH_2 циклогексан); 2.22 (3H, с, 3- CH_3); 6.75–6.90 (1H, м, Н-10); 7.04 (1H, д, $J = 7.8$, Н-8); 7.14 (1H, с, NH); 7.23–7.51 (1H, м, Н-9); 7.95 (1H, д, $J = 7.7$, Н-11). Масс-спектр, m/z : 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 70.93; Н 7.81; N 16.61. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 70.98; Н 7.74; N 16.55.

4'-(трет-Бутил)-3-фенилспиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклогексан]-2(7H)-он (34). Выход 2.96 г (74%). Т. пл. 305–307 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.07–1.32 (1H, м, 4-СН циклогексан); 1.44–1.66 (2H, м) и 1.67–1.85 (2H, м, 3,5- CH_2 циклогексан); 1.98–2.29 (4H, м, 2,6- CH_2 циклогексан); 6.76–6.95 (1H, м, Н-10); 7.09 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8); 7.26 (1H, с, NH); 7.33–7.52 (4H, м, Н-9, Н-3,4,5 Ph); 8.01 (1H, д, $J = 7.1$, Н-11); 8.19 (2H, д, $J = 5.3$, Н-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 75.03; Н 7.12; N 14.07. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 74.97; Н 7.05; N 13.99.

4'-(трет-Бутил)-3-(4-метилфенил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклогексан]-2(7H)-он (35). Выход 2.32 г (69%). Т. пл. 298–300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.10 (1H, д. д., $J = 24.2$, $J = 12.7$, 4-СН циклогексан); 1.50 (2H, д. д., $J = 21.0$, $J = 10.9$) и 1.59–1.82 (2H, м, 3,5- CH_2 циклогексан); 1.93–2.17 (4H, м, 2,6- CH_2 циклогексан); 2.22 (3H, с, 3- CH_3); 6.75–6.90 (1H, м, Н-10); 7.04 (1H, д, $J = 7.8$, Н-8); 7.14 (1H, с, NH); 7.23–7.51 (1H, м, Н-9); 7.95 (1H, д, $J = 7.7$, Н-11). Масс-спектр, m/z : 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 70.93; Н 7.81; N 16.61. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 70.98; Н 7.74; N 16.55.

он (35). Выход 3.88 г (94%). Т. пл. 323–324 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.07–1.20 (1H, м, 4-СН циклогексан); 1.44–1.61 (2H, м) и 1.68–1.81 (2H, м, 3,5- CH_2 циклогексан); 2.09–2.26 (4H, м, 2,6- CH_2 циклогексан); 2.43 (3H, с, ArCH_3); 6.80–6.91 (1H, м, Н-10); 7.07 (1H, д, $J = 7.9$, Н-8); 7.14–7.30 (3H, м, NH, Н-3,5 Ar); 7.33–7.48 (1H, м, Н-9); 8.01 (1H, д, $J = 8.0$, Н-11); 8.10 (2H, д, $J = 8.1$, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 75.37; Н 7.34; N 13.59. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 75.33; Н 7.29; N 13.51.

4'-(трет-Бутил)-3-(4-метоксифенил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклогексан]-2(7H)-он (36). Выход 3.44 г (80%). Т. пл. 312–314 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0.99–1.27 (1H, м, 4-СН циклогексан); 1.55 (2H, д, $J = 22.0$, $J = 9.7$) и 1.67–1.85 (2H, м, 3,5- CH_2 циклогексан); 2.02–2.35 (4H, м, 2,6- CH_2 циклогексан); 3.87 (3H, с, OCH_3); 6.81–6.92 (1H, м, Н-10); 6.98 (2H, д, $J = 8.2$, Н-3,5 Ar); 7.09 (1H, д, $J = 8.4$, Н-8); 7.14 (1H, с, NH); 7.34–7.45 (1H, м, Н-9); 8.01 (1H, д, $J = 7.9$, Н-11); 8.25 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 72.57; Н 7.10; N 13.06. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.53; Н 7.02; N 13.01.

4'-(трет-Бутил)-3-(4-фторфенил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклогексан]-2(7H)-он (37). Выход 4.13 г (99%). Т. пл. 303–305 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.06–1.24 (1H, м, 4-СН циклогексан); 1.54 (2H, д, $J = 22.0$, $J = 9.7$) и 1.62–1.83 (2H, м, 3,5- CH_2 циклогексан); 1.99–2.24 (4H, м, 2,6- CH_2 циклогексан); 7.09 (1H, д, $J = 8.5$, Н-8); 7.13–7.25 (3H, м, Н-10, Н-3,5 Ar); 7.27 (1H, с, NH); 7.31–7.47 (1H, м, Н-9); 8.16–8.37 (3H, м, Н-11, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 71.81; Н 6.47; N 13.45. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 71.75; Н 6.50; N 13.39.

4'-(трет-Бутил)-3-(тиофен-2-ил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклогексан]-2(7H)-он (38). Выход 2.33 г (58%). Т. пл. 291–293 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.03–1.22 (1H, м, 4-СН циклогексан); 1.54 (2H, д, $J = 26.3$, $J = 14.6$) и 1.63–1.84 (2H, м, 3,5- CH_2 циклогексан); 2.08–2.34 (4H, м, 2,6- CH_2 циклогексан); 6.81–6.93 (1H, м, Н-10); 7.08 (1H, д, $J = 7.9$, Н-8); 7.12–7.22 (1H, м, Н-4 тиофен); 7.26 (1H, с, NH); 7.33–7.44 (1H, м, Н-9); 7.66 (1H, д, $J = 4.1$, Н-3 тиофен); 8.00 (1H, д, $J = 7.7$, Н-11); 8.22 (1H, с, Н-5 тиофен). Масс-спектр, m/z : 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 67.93; Н 6.49; N 13.85. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 67.95; Н 6.45; N 13.78.

4'-(трет-Бутил)-8-метил-3-фенилспиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклогексан]-2(7H)-он (39). Выход 2.40 г (58%). Т. пл. 249–251 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.10–1.30 (1H, м, 4-СН циклогексан); 1.49–1.62 (2H, м) и 1.67–1.82 (2H, м, 3,5- CH_2 циклогексан); 2.06–2.28 (4H, м, 2,6- CH_2 циклогексан); 2.32 (3H, с, 8- CH_3); 6.10 (1H, с, NH); 6.89–6.99 (1H, м, Н-10); 7.35 (1H, д, $J = 6.8$, Н-9); 7.40–7.56 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.95 (1H, д, $J = 7.7$, Н-11); 8.22 (2H, д, $J = 5.6$, Н-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 75.39; Н 7.35; N 13.58. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 75.33; Н 7.29; N 13.51.

10-Бром-4'-(трет-бутил)-3-фенилспиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклогексан]-2(7H)-он (40). Выход 3.20 г (66%). Т. пл. 288–289 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.03–1.21 (1H, м, 4-СН циклогексан); 1.38–1.62 (2H, м) и 1.60–1.86 (2H, м, 3,5- CH_2 циклогексан); 1.99–2.30 (4H, м, 2,6- CH_2 циклогексан); 7.06 (1H, д, $J = 8.7$, Н-8); 7.30–7.59 (5H, м, Н-9, NH, Н-3,4,5 Ph); 8.10 (1H, д, $J = 1.8$, Н-11); 8.19 (2H, д, $J = 5.9$, Н-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.1; 27.4; 31.9; 33.1; 46.3; 77.9; 109.8; 114.6; 118.1; 127.6; 128.4; 128.6; 129.8; 132.6; 136.6; 143.0; 146.7; 150.6; 160.0. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 279 (6), 278 (55), 277 (8), 276 (58), 265 (21), 264 (5), 263 (22), 223 (9), 197 (10), 116 (11), 115 (7), 104 (17), 103 (47), 89 (15), 81 (11), 79 (10), 77 (23), 76 (16), 69 (19), 67 (17), 63 (11), 57 (100), 56 (9), 55 (37), 54 (10), 53 (16), 51 (5). Масс-спектр (ХИАД), m/z : 482 $[\text{M}^{81}\text{Br}+\text{H}]^+$, 480 $[\text{M}^{79}\text{Br}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 62.69; Н 5.75; N 11.77. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 62.63; Н 5.68; N 11.69.

3-Метилспиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклогептан]-2(7H)-он (41). Выход 3.35 г (86%). Т. пл. 228–229 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.48–1.79 (8H, м, 3,4,5,6- CH_2 циклогептан); 1.99–2.25 (7H, м, CH_3 , 2,7- CH_2 циклогептан); 6.72–6.80 (1H, м, Н-10); 6.84 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8); 7.23–7.37 (2H, м, Н-9, NH); 7.93 (1H, д, $J = 7.8$, Н-11). Масс-спектр, m/z : 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 68.95; Н 6.74; N 18.95. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 68.90; Н 6.80; N 18.90.

3-(4-Метоксифенил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклогептан]-2(7H)-он (42). Выход 3.35 г (86%). Т. пл. 243–246 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.52–1.82 (8H, м, 3,4,5,6- CH_2 циклогептан); 2.06–2.42 (4H, м, 2,7- CH_2 циклогептан); 6.74–6.83 (1H, м, Н-10); 6.87 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8); 6.94 (2H, д, $J = 7.6$, Н-3,5 Ar); 7.27–7.35 (1H, м, Н-9); 7.40 (1H, с, NH); 7.96 (1H, д, $J = 7.5$, Н-11); 8.23 (2H, д, $J = 7.7$, Н-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.2; 31.0; 38.7; 55.8; 82.3; 113.0; 114.1; 114.3; 115.9; 118.9; 125.8; 127.1; 130.7; 131.7; 135.2; 145.1; 146.9; 151.4; 161.3; 161.4. Масс-спектр, m/z : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 71.07; Н 6.20; N 14.50. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 71.11; Н 6.23; N 14.42.

3-(4-Фторфенил)спиро[[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6,1'-циклогептан]-2(7H)-он (43). Выход 2.00 г (53%). Т. пл. 242–244 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.56–1.94 (8H, м, 3,4,5,6- CH_2 циклогептан); 2.06–2.42 (4H, м, 2,7- CH_2 циклогептан); 6.73–6.84 (1H, м, Н-10); 6.87 (1H, д, $J = 8.1$, Н-8); 7.10–7.23 (2H, м, Н-3,5 Ar); 7.28–7.41 (1H, м, Н-9); 7.44 (1H, с, NH); 7.97 (1H, д, $J = 7.6$, Н-11); 8.29 (2H, д, $J = 8.3$, $J = 5.8$, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 70.23; Н 5.67; N 14.95. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 70.20; Н 5.62; N 14.88.

3'-(4-Метоксифенил)спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (44). Выход 2.80 г (72%). Т. пл. 251–254 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.65–2.06 (10H, м, бицикло[2.2.1]гептан); 3.85 (3H, с, OCH_3); 6.71–6.92 (2H, м, Н-8,10); 6.95 (2H, д, $J = 8.0$, Н-3,5 Ar); 7.28–7.40 (1H, м, Н-9); 7.52 (1H, с, NH); 8.01 (1H, д, $J = 6.9$, Н-11); 8.23 (2H, д, $J = 8.0$,

H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.8; 27.1; 28.5; 35.8/36.0; 45.5; 46.1; 55.8; 85.5/85.8; 113.8; 114.17/114.21; 114.7; 115.8/115.86; 119.3/119.4; 125.7/125.8; 127.46; 130.5/130.6; 135.2/135.3; 145.6/146.0; 152.0/152.4; 161.2; 161.35/161.42. Масс-спектр, m/z : 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 71.45; Н 5.79; N 14.55. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 71.48; Н 5.74; N 14.50.

3'-Фенил-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,6'-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (45). Выход 3.80 г (92%). Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.75–2.24 (2H, м) и 2.51–2.56 (2H, м, 3,5- CH_2 пиран); 3.80–3.90 (4H, м, 2,6- CH_2 пиран); 6.76–6.95 (1H, м, H-10); 7.04 (1H, д, $J = 8.1$, H-8); 7.29–7.55 (5H, м, H-9, NH, H-3,4,5 Ph); 8.02 (1H, д, $J = 7.8$, H-11); 8.18 (2H, д, $J = 8.4$, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.2; 63.3; 76.0; 113.7; 116.8; 119.8; 127.4; 128.6; 129.1; 130.7; 133.4; 135.5; 144.6; 146.3; 147.3; 161.0. Масс-спектр, m/z : 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 69.38; Н 5.29; N 16.21. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 69.35; Н 5.24; N 16.17.

3'-Фенил-9'-фтор-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (46). Выход 3.30 г (92%). Т. пл. 323–326 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.89–2.15 (2H, м) и 2.49–2.55 (2H, м, 3,5- CH_2 пиран); 3.66–4.00 (4H, м, 2,6- CH_2 пиран); 6.55–6.67 (1H, м, H-10); 6.78 (1H, д, $J = 10.4$, H-8); 7.35–7.48 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.74 (1H, с, NH); 8.07 (1H, д, $J = 7.9$, $J = 6.9$, H-11); 8.17 (2H, д, $J = 5.3$, H-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 65.98; Н 4.76; N 15.42. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 65.93; Н 4.70; N 15.38.

3'-(4-Метоксифенил)-9'-фтор-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (47). Выход 3.70 г (93%). Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.02 (2H, д, $J = 12.0$) и 2.51–2.57 (2H, м, 3,5- CH_2 пиран); 3.69–4.00 (7H, м, 2,6- CH_2 пиран, OCH_3); 6.56–6.66 (1H, м, H-10); 6.77 (1H, д, $J = 9.5$, H-8); 6.93 (2H, д, $J = 8.4$, H-3,5 Ar); 7.70 (1H, с, NH); 7.96–8.11 (1H, м, H-11); 8.21 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 63.99; Н 4.92; N 14.25. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.95; Н 4.86; N 14.21.

3'-Фенил-10'-хлор-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (48). Выход 3.60 г (96%). Т. пл. 309–312 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.96–2.08 (2H, д, $J = 13.3$) и 2.51–2.59 (2H, м, 3,5- CH_2 пиран); 3.71–3.94 (4H, м, 2,6- CH_2 пиран); 7.06 (1H, д, $J = 8.9$, H-8); 7.36 (1H, д, $J = 8.5$, H-9); 7.39–7.53 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.64 (1H, с, NH); 7.97 (1H, с, H-11); 8.18 (2H, д, $J = 5.0$, H-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 381 $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 63.12; Н 4.58; N 14.76. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.08; Н 4.50; N 14.71.

3'-(4-Метоксифенил)-10'-хлор-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (49). Выход 2.50 г (67%). Т. пл. 289–292 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.02 (2H, д, $J = 13.1$) и 2.48–2.58 (2H, м, 3,5- CH_2 пиран); 3.68–3.97 (7H, м, 2,6- CH_2 пиран, OCH_3); 6.94 (2H, д, $J = 8.4$, H-3,5 Ar); 7.06 (1H, д, $J = 8.6$, H-8); 7.34 (1H, д, $J = 8.4$, H-9); 7.60 (1H, с, NH); 7.96 (1H, с, H-11); 8.22 (2H, д, $J = 8.4$, H-2,6 Ar).

Масс-спектр, m/z : 411 $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 61.41; Н 4.69; N 13.67. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 61.39; Н 4.66; N 13.64.

10'-Бром-3'-фенил-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (50). Выход 3.90 г (93%). Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.98–2.07 (2H, м) и 2.51–2.56 (2H, м, 3,5- CH_2 пиран); 3.56–3.99 (4H, м, 2,6- CH_2 пиран); 7.01 (1H, д, $J = 8.6$, H-8); 7.20–7.56 (4H, м, H-9, H-3,4,5 Ph); 7.65 (1H, с, NH); 8.11 (1H, с, H-11); 8.18 (2H, д, $J = 8.3$, H-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 425 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 56.54; Н 4.11; N 13.22. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.48; Н 4.03; N 13.17.

10'-Бром-3'-(4-метоксифенил)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (51). Выход 3.90 г (85%). Т. пл. 285–288 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.02 (2H, д, $J = 12.9$) и 2.51–2.54 (2H, м, 3,5- CH_2 пиран); 3.68–3.91 (4H, м, 2,6- CH_2 пиран); 6.93 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar); 7.00 (1H, д, $J = 7.6$, H-8); 7.46 (1H, д, $J = 7.6$, H-9); 7.62 (1H, с, NH); 8.09 (1H, с, H-11); 8.22 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 55.51; Н 4.19; N 12.39. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 55.40; Н 4.21; N 12.31.

1-Метил-3'-фенилспиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (52). Выход 2.68 г (75%). Т. пл. 269–271 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.84–1.98 (2H, м) и 2.08 (2H, д, $J = 7.3$, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.29 (3H, с, CH_3); 2.51–2.55 (2H, м) и 2.71 (2H, уш. с, 2,6- CH_2 пиперидин); 6.85–6.96 (1H, м, H-10); 7.07 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 7.28 (1H, с, NH); 7.37–7.54 (4H, м, H-9, H-3,4,5 Ph); 8.02 (1H, д, $J = 7.7$, H-11); 8.21 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6 3-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.5; 33.3; 45.8; 50.8; 76.5; 113.6; 116.8; 119.6; 127.3; 128.6; 129.0; 130.7; 133.4; 135.4; 144.6; 147.1; 152.4; 154.2; 156.5; 161.1. Масс-спектр, m/z : 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 70.25; Н 5.95; N 19.55. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 70.17; Н 5.89; N 19.48.

1-Метил-3'-(4-метилфенил)спиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (53). Выход 3.66 г (98%). Т. пл. 279–281 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.41–1.86 (2H, м) и 2.02–2.12 (2H, м, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.29 (3H, с, NCH_3); 2.43 (3H, с, ArCH_3); 2.47–2.48 (2H, м) и 2.61–2.78 (2H, м, 2,6- CH_2 пиперидин); 6.80–6.95 (1H, м, H-10); 7.06 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.16–7.31 (3H, м, NH, H-3,5 Ar); 7.31–7.47 (1H, м, H-9); 8.01 (1H, д, $J = 7.5$, H-11); 8.12 (2H, д, $J = 7.8$, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 70.79; Н 6.27; N 18.81. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 70.76; Н 6.21; N 18.75.

1-Метил-3'-(4-этилфенил)спиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (54). Выход 3.69 г (95%). Т. пл. 269–270 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 1.85–1.96 (2H, м) и 2.03–2.13 (2H, м, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.31 (3H, с, NCH_3); 2.53–2.58 (2H, м, 2,6- CH_A пиперидин); 2.65–2.81 (4H, м, 2,6- CH_B пиперидин, CH_2CH_3); 6.82–6.97 (1H, м, H-10); 7.08 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.23–7.31 (3H, м, NH, H-3,5 Ar); 7.36–7.49 (1H, м, H-9); 8.02 (1H, д, $J = 7.7$, H-11); 8.14

(2H, д, $J = 7.9$, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 388 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 71.26; Н 6.54; N 18.18. $C_{23}H_{25}N_5O$. Вычислено, %: С 71.29; Н 6.50; N 18.07.

3'-(4-Изопропилфенил)-1-метилспиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (55). Выход 3.30 г (79%). Т. пл. 255–257 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (6H, д, $J = 6.3$, $CH(CH_3)_2$); 1.80–1.95 (2H, м) и 1.97–2.15 (2H, м, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.27 (3H, с, NCH_3); 2.39–2.49 (2H, м) и 2.64–2.74 (2H, м, 2,6- CH_2 пиперидин); 2.84–3.07 (1H, м, $CH(CH_3)_2$); 6.84–6.94 (1H, м, H-10); 7.07 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 7.23–7.35 (3H, м, NH, H-3,5 Ar); 7.35–7.45 (1H, м, H-9); 7.99 (1H, д, $J = 7.5$, H-11); 8.11 (2H, д, $J = 7.5$, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.5; 32.6; 33.4; 45.2; 50.2; 75.7; 113.3; 116.1; 118.7; 125.6; 126.6; 128.4; 130.3; 134.2; 143.8; 146.5; 150.4; 151.6; 160.5. Масс-спектр, m/z : 402 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 71.86; Н 6.86; N 17.55. $C_{24}H_{27}N_5O$. Вычислено, %: С 71.79; Н 6.78; N 17.44.

3'-(3,4-Диметилфенил)-1-метилспиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (56). Выход 3.85 г (99%). Т. пл. 272–273 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.86–1.95 (2H, м) и 2.01–2.13 (2H, м, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.24–2.38 (9H, м, NCH_3 , Ar(CH_3)₂); 2.55 (2H, с) и 2.74 (2H, с, 2,6- CH_2 пиперидин); 6.82–6.94 (1H, м, H-10); 7.07 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.19 (1H, д, $J = 7.7$, H-5 Ar); 7.25 (1H, с, NH); 7.34–7.46 (1H, м, H-9); 7.92 (1H, д, $J = 7.7$, H-6 Ar); 7.98 (1H, с, H-2 Ar); 8.01 (1H, д, $J = 7.7$, H-11). Масс-спектр, m/z : 388 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 71.35; Н 6.59; N 18.16. $C_{23}H_{25}N_5O$. Вычислено, %: С 71.29; Н 6.50; N 18.07.

1-Метил-3'-(4-этоксифенил)спиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (57). Выход 4.00 г (99%). Т. пл. 276–278 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 6.7$, OCH_2CH_3); 1.79–1.99 (2H, м) и 2.04–2.19 (2H, м, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.35 (3H, с, NCH_3); 2.51–2.56 (2H, м) и 2.67 (2H, уш. с, 2,6- CH_2 пиперидин); 4.12 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 6.79–7.02 (3H, м, H-10, H-3,5 Ar); 7.09 (1H, д, $J = 7.5$, H-8); 7.34 (1H, с, NH); 7.38–7.50 (1H, м, H-9); 8.01 (1H, д, $J = 6.9$, H-11); 8.25 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 404 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 68.55; Н 6.35; N 17.42. $C_{23}H_{25}N_5O_2$. Вычислено, %: С 68.47; Н 6.25; N 17.36.

1-Метил-3'-(4-фторфенил)спиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (58). Выход 3.30 г (88%). Т. пл. 260–262 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.82–1.97 (2H, м) и 2.00–2.17 (1H, м, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.32 (3H, с, CH_3); 2.54–2.60 (2H, м) и 2.66–2.79 (2H, м, 2,6- CH_2 пиперидин); 6.84–6.98 (1H, м, H-10); 7.09 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.16–7.29 (3H, м, NH, H-3,5 Ar); 7.36–7.54 (1H, м, H-9); 8.03 (1H, д, $J = 7.7$, H-11); 8.25–8.41 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 21.6; 33.2; 45.7; 50.8; 76.6; 113.7; 115.5 (д, $^2J_{CF} = 21.5$); 116.8; 119.6; 127.3; 129.8 (д, $^4J_{CF} = 2.8$); 131.5 (д, $^3J_{CF} = 8.6$); 135.4; 144.6; 146.1; 152.4; 161.1; 163.7 (д, $^1J_{CF} = 248.3$); 172.5. Масс-спектр, m/z : 378 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 66.91; Н 5.48; N 18.65. $C_{21}H_{20}FN_5O$. Вычислено, %: С 66.83; Н 5.34; N 18.56.

10'-Бром-1-метил-3'-(4-фторфенил)спиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (59).

Выход 2.20 г (48%). Т. пл. 280–281 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.82–1.97 (2H, м) и 2.07–2.16 (2H, м, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.38 (3H, с, NCH_3); 2.51–2.55 (2H, м) и 2.75–2.87 (2H, м, 2,6- CH_2 пиперидин); 7.08 (1H, д, $J = 6.9$, H-8); 7.22 (2H, т, $J = 7.3$, H-3,5 Ar); 7.53 (1H, д, $J = 6.5$, H-9); 7.59 (1H, уш. с, NH); 8.09 (1H, с, H-11); 8.26–8.40 (2H, м, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 458 $[M(^{81}Br)+H]^+$, 456 $[M(^{79}Br)+H]^+$. Найдено, %: С 55.35; Н 4.28; N 15.42. $C_{21}H_{19}BrFN_5O$. Вычислено, %: С 55.28; Н 4.20; N 15.35.

1-Метил-3'-фенил-9'-фторспиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (60). Выход 1.10 г (30%). Т. пл. 270–272 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.85–1.92 (2H, м) и 1.99–2.12 (2H, м, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.27 (3H, с, NCH_3); 2.51–2.56 (2H, м) и 2.66–2.74 (2H, м, 2,6- CH_2 пиперидин); 6.51–6.64 (1H, м, H-10); 6.79 (1H, д, $J = 9.7$, H-8); 7.34–7.45 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.50 (1H, с, NH); 7.98–8.10 (1H, м, H-11); 8.18 (2H, д, $J = 5.4$, H-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 378 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 66.89; Н 5.38; N 18.62. $C_{21}H_{20}FN_5O$. Вычислено, %: С 66.83; Н 5.34; N 18.56.

1-Метил-3'-(4-метоксифенил)-9'-фторспиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (61). Выход 3.70 г (90%). Т. пл. 279–281 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.83–1.94 (2H, м) и 1.99–2.12 (2H, м, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.28 (3H, с, NCH_3); 2.49–2.59 (2H, м) и 2.66–2.79 (2H, м, 2,6- CH_2 пиперидин); 3.84 (3H, с, OCH_3); 6.50–6.64 (1H, м, H-10); 6.78 (1H, д, $J = 11.9$, H-8); 6.92 (1H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar); 7.46 (1H, с, NH); 7.94–8.08 (1H, м, H-11); 8.22 (2H, д, $J = 8.7$, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 408 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 64.92; Н 5.38; N 17.25. $C_{22}H_{22}FN_5O_2$. Вычислено, %: С 64.85; Н 5.44; N 17.19.

1-Метил-9',10'-дифтор-3'-(4-фторфенил)спиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (62). Выход 1.53 г (37%). Т. пл. 226–228 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.81–1.96 (1H, м) и 1.97–2.15 (2H, м, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.28 (3H, с, CH_3); 2.36–2.46 (2H, м) и 2.64–2.78 (2H, м, 2,6- CH_2 пиперидин); 6.99 (1H, д, $J = 9.6$, $J = 5.1$, H-8); 7.03–7.27 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.43 (1H, с, NH); 7.73–8.01 (1H, м, H-11); 8.29 (2H, д, $J = 7.7$, $J = 6.0$, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 414 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 61.10; Н 4.38; N 17.02. $C_{21}H_{18}F_3N_5O$. Вычислено, %: С 61.01; Н 4.39; N 16.94.

1-Метил-3'-(4-метоксифенил)-10'-хлорспиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (63). Выход 3.10 г (73%). Т. пл. 266–269 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.83–1.95 (2H, м) и 1.97–2.11 (2H, м, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.27 (3H, с, NCH_3); 2.42–2.56 (2H, м) и 2.66–2.78 (2H, м, 2,6- CH_2 пиперидин); 3.84 (3H, с, OCH_3); 6.92 (2H, д, $J = 8.0$, H-3,5 Ar); 7.06 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.20–7.49 (2H, м, H-9, NH); 7.94 (1H, с, H-11); 8.23 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 424 $[M(^{35}Cl)+H]^+$. Найдено, %: С 62.39; Н 5.27; N 16.54. $C_{22}H_{22}ClN_5O_2$. Вычислено, %: С 62.34; Н 5.23; N 16.52.

1-Бензил-3'-фенилспиро[пиперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (64). Выход 3.80 г (86%). Т. пл. 256–258 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.

(*J*, Гц): 1.88–1.90 (2H, м) и 2.03–2.14 (1H, м, 3,5-CH₂ пиперидин); 2.51–2.56 (2H, м) и 2.71–2.84 (2H, м, 2,6-CH₂ пиперидин); 3.55 (2H, с, NCH₂Ph); 6.79–6.95 (1H, м, Н-10); 7.05 (1H, д, *J* = 8.0, Н-8); 7.13–7.32 (6H, м, NH, NCH₂C₆H₅); 7.34–7.40 (1H, м, Н-9); 7.41–7.48 (3H, м, Н-3,4,5 3-Ph); 8.01 (1H, д, *J* = 7.6, Н-11); 8.17 (2H, д, *J* = 3.8, Н-2,6 3-Ph). Масс-спектр, *m/z*: 436 [M+H]⁺. Найдено, %: С 74.40; Н 5.83; N 16.15. C₂₇H₂₅N₅O. Вычислено, %: С 74.46; Н 5.79; N 16.08.

3'-Метил-2,3,5,6-тетрагидроспиро[тиопиран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (65). Выход 3.50 г (89%). Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.24 (3H, с, CH₃); 2.29–2.63 (6H, м, 3,5-CH₂, 2,6-CH_A тиопиран); 2.97–3.22 (2H, м, 2,6-CH_B тиопиран); 6.75–6.89 (1H, м, Н-10); 7.06 (1H, д, *J* = 8.0, Н-8); 7.15 (1H, с, NH); 7.31–7.39 (1H, м, Н-9); 7.96 (1H, д, *J* = 7.7, Н-11). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.9; 23.7; 35.1; 76.9; 113.7; 116.5; 119.6; 127.1; 135.3; 144.1; 151.7; 153.0; 162.2. Масс-спектр, *m/z*: 301 [M+H]⁺. Найдено, %: С 60.03; Н 5.41; N 18.71. C₁₅H₁₆N₄OS. Вычислено, %: С 59.98; Н 5.37; N 18.65.

3'-(4-Фторфенил)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[тиопиран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (66). Выход 3.50 г (89%). Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.31–2.76 (6H, м, 3,5-CH₂, 2,6-CH_A тиопиран); 3.06–3.36 (2H, м, 2,6-CH_B тиопиран); 6.77–6.96 (1H, м, Н-10); 7.10 (1H, д, *J* = 8.1, Н-8); 7.13–7.22 (2H, м, Н-3,5 Ar); 7.27 (1H, с, NH); 7.33–7.46 (1H, м, Н-9); 8.01 (1H, д, *J* = 7.8, Н-11); 8.30 (2H, д, *J* = 8.3, *J* = 5.8, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, *m/z*: 381 [M+H]⁺. Найдено, %: С 63.10; Н 4.46; N 14.74. C₂₀H₁₇FN₄OS. Вычислено, %: С 63.14; Н 4.50; N 14.73.

3'-(4-Фторфенил)-4,5-дигидро-2H-спиро[тиофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (67). Выход 2.80 г (76%). Т. пл. 245–247 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.28–2.64 (2H, м, 4-CH₂ тиофен); 2.82–3.11 (2H, м, 5-CH₂ тиофен); 3.14 (1H, д, *J* = 11.6) и 3.50 (1H, д, *J* = 11.5, 2-CH₂ тиофен); 6.83–6.92 (1H, м, Н-10); 6.95 (1H, д, *J* = 8.0, Н-8); 7.08–7.27 (2H, м, Н-3,5 Ar); 7.24–7.46 (1H, м, Н-9); 7.66 (1H, с, NH); 8.02 (1H, д, *J* = 7.6, Н-11); 8.20–8.36 (2H, м, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, *m/z*: 367 [M+H]⁺. Найдено, %: С 62.35; Н 4.17; N 15.35. C₁₉H₁₅FN₄OS. Вычислено, %: С 62.28; Н 4.13; N 15.29.

8'-Метил-3'-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-2H-спиро[тиофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (68). Выход 2.20 г (56%). Т. пл. 240–243 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.27 (3H, с, 8-CH₃); 2.50–2.68 (2H, м, 4-CH₂ тиофен); 2.76–2.94 (1H, м) и 3.04–3.16 (1H, м, 5-CH₂ тиофен); 3.24 (1H, д, *J* = 11.6) и 3.51 (1H, д, *J* = 11.7, 2-CH₂ тиофен); 3.84 (3H, с, OCH₃); 6.64 (1H, с, NH); 6.77–6.89 (1H, м, Н-10); 6.93 (2H, д, *J* = 8.0, Н-3,5 Ar); 7.26 (1H, д, *J* = 6.7, Н-9); 7.92 (1H, д, *J* = 7.7, Н-11); 8.23 (2H, д, *J* = 7.9, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, *m/z*: 393 [M+H]⁺. Найдено, %: С 64.34; Н 5.19; N 14.35. C₂₁H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 64.27; Н 5.14; N 14.27.

3'-Фенил-9'-фтор-4,5-дигидро-2H-спиро[тиофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (69). Выход 3.30 г (89%). Т. пл. 293–296 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.29–2.65 (2H, м, 4-CH₂ тиофен); 2.84–

3.09 (2H, м, 5-CH₂ тиофен); 3.12 (1H, д, *J* = 11.5) и 3.54 (1H, д, *J* = 11.5, 2-CH₂ тиофен); 6.53–6.65 (1H, м, Н-10); 6.69 (1H, д, *J* = 9.8, Н-8); 7.28–7.55 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.93 (1H, с, NH); 8.01–8.11 (1H, м, Н-11); 8.16 (2H, д, *J* = 5.5, Н-2,6 Ph). Масс-спектр, *m/z*: 367 [M+H]⁺. Найдено, %: С 62.26; Н 4.10; N 15.27. C₁₉H₁₅FN₄OS. Вычислено, %: С 62.28; Н 4.13; N 15.29.

3'-(4-Метоксифенил)-9'-фтор-4,5-дигидро-2H-спиро[тиофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (70). Выход 3.70 г (93%). Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.37–2.62 (2H, м, 4-CH₂ тиофен); 2.87–3.09 (2H, м, 5-CH₂ тиофен); 3.12 (1H, д, *J* = 11.9) и 3.55 (1H, д, *J* = 11.8, 2-CH₂ тиофен); 3.85 (3H, с, OCH₃); 6.47–6.65 (1H, м, Н-10); 6.69 (1H, д, *J* = 10.3, Н-8); 6.93 (2H, д, *J* = 8.2, Н-3,5 Ar); 7.86 (1H, с, NH); 7.99–8.12 (1H, м, Н-11); 8.21 (2H, д, *J* = 8.4, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, *m/z*: 397 [M+H]⁺. Найдено, %: С 60.66; Н 4.40; N 14.19. C₂₀H₁₇FN₄O₂S. Вычислено, %: С 60.59; Н 4.32; N 14.13.

3'-Фенил-10'-хлор-4,5-дигидро-2H-спиро[тиофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (71). Выход 3.30 г (87%). Т. пл. 298–300 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.48 (2H, м, 4-CH₂ тиофен); 2.80–3.09 (2H, м, 5-CH₂ тиофен); 3.12 (1H, д, *J* = 11.9) и 3.52 (1H, д, *J* = 11.9, 2-CH₂ тиофен); 6.98 (1H, д, *J* = 8.7, Н-8); 7.35 (1H, д, *J* = 8.4, Н-9); 7.40–7.47 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.84 (1H, с, NH); 7.97 (1H, с, Н-11); 8.17 (2H, д, *J* = 6.5, Н-2,6 Ph). Масс-спектр, *m/z*: 383 [M³⁵Cl+H]⁺. Найдено, %: С 59.65; Н 4.02; N 14.66. C₁₉H₁₅ClN₄OS. Вычислено, %: С 59.60; Н 3.95; N 14.63.

3'-(4-Метоксифенил)-10'-хлор-4,5-дигидро-2H-спиро[тиофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (72). Выход 3.20 г (78%). Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.52 (3H, с, 4-CH₂ тиофен); 2.67–3.02 (2H, м, 5-CH₂ тиофен); 3.11 (1H, д, *J* = 11.7) и 3.51 (1H, д, *J* = 11.6, 2-CH₂ тиофен); 3.84 (3H, с, OCH₃); 6.87–7.09 (3H, м, Н-8, Н-3,5 Ar); 7.33 (1H, д, *J* = 8.8, Н-9); 7.80 (1H, с, NH); 7.96 (1H, с, Н-11); 8.21 (2H, д, *J* = 8.0, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, *m/z*: 413 [M³⁵Cl+H]⁺. Найдено, %: С 58.10; Н 4.07; N 13.55. C₂₀H₁₇ClN₄O₂S. Вычислено, %: С 58.18; Н 4.15; N 13.57.

3'-Фенил-5,6-дигидро-2H,4H-спиро[тиопиран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (73). Выход 3.30 г (92%). Т. пл. 274–276 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.05–2.55 (5H, м, 4,5-CH₂, 6-CH_A тиопиран); 2.59–2.78 (1H, м, 6-CH_B тиопиран); 2.92 (1H, д, *J* = 13.3) и 3.38 (1H, д, *J* = 13.4, 2-CH₂ тиопиран); 6.79–6.93 (1H, м, Н-10); 7.17 (1H, д, *J* = 8.0, Н-8); 7.29–7.52 (5H, м, Н-9, NH, Н-3,4,5 Ph); 8.00 (1H, д, *J* = 7.7, Н-11); 8.18 (2H, д, *J* = 5.3, Н-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.4; 27.1; 33.6; 34.8; 75.8; 113.2; 116.6; 119.5; 127.3; 128.6; 129.2; 130.7; 133.3; 135.5; 144.5; 152.2; 161.1. Масс-спектр, *m/z*: 363 [M+H]⁺. Найдено, %: С 66.27; Н 4.95; N 15.49. C₂₀H₁₈N₄OS. Вычислено, %: С 66.28; Н 5.01; N 15.46.

3'-Фенил-9'-фтор-5,6-дигидро-2H,4H-спиро[тиопиран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (74). Выход 3.10 г (82%). Т. пл. 295–297 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.07–2.54 (5H, м, 4,5-CH₂, 6-CH_A тиопиран); 2.62–2.74 (1H, м, 6-CH_B тиопиран); 2.92 (1H, д, *J* = 13.2) и 3.42 (1H, д, *J* = 13.2, 2-CH₂ тиопиран); 6.47–6.66 (1H,

м, Н-10); 6.98 (1H, д, $J = 10.5$, Н-8); 7.38–7.51 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.69 (1H, с, NH); 7.95–8.12 (1H, м, Н-11); 8.17 (2H, д, $J = 6.5$, Н-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 381 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 63.19; Н 4.59; N 14.82. $C_{20}H_{17}FN_4OS$. Вычислено, %: С 63.14; Н 4.50; N 14.73.

3'-(4-Метоксифенил)-9'-фтор-5,6-дигидро-2H,4H-спиро[тиопиран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (75). Выход 2.90 г (72%). Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.10–2.73 (6H, м, 4,5,6-CH₂); 2.90 (2H, д, $J = 13.7$) и 3.43 (1H, д, $J = 13.6$, 2-CH₂ тиопиран); 6.46–6.68 (1H, м, Н-10); 6.84–7.03 (3H, м, Н-8, Н-3,5 Ar); 7.64 (1H, с, NH); 7.98–8.09 (1H, м, Н-11); 8.21 (2H, д, $J = 8.3$, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 411 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 61.52; Н 4.62; N 13.72. $C_{21}H_{19}FN_4O_2S$. Вычислено, %: С 61.45; Н 4.67; N 13.65.

3'-Фенил-10'-хлор-5,6-дигидро-2H,4H-спиро[тиопиран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-он (76). Выход 3.50 г (89%). Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.05–2.76 (6H, м, 4,5,6-CH₂ тиопиран); 2.92 (1H, д, $J = 15.7$) и 3.38 (1H, д, $J = 13.2$, 2-CH₂ тиопиран); 7.22 (1H, д, $J = 8.6$, Н-8); 7.35 (1H, д, $J = 8.1$, Н-9); 7.39–7.50 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.58 (1H, с, NH); 7.95 (1H, с, Н-11); 8.18 (2H, д, $J = 5.6$, Н-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 397 $[M(^{35}Cl)+H]^+$. Найдено, %: С 60.55; Н 4.37; N 14.17; S 8.11. $C_{20}H_{17}ClN_4OS$. Вычислено, %: С 60.52; Н 4.32; N 14.12; S 8.08.

1,1-Диоксид 3'-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-2H-спиро[тиофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-она (77). Выход 1.93 г (49%). Т. пл. 247–250 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.54–2.63 (1H, м) и 3.08–3.26 (1H, м, 4-CH₂ тиофен); 3.30–3.47 (2H, м, 5-CH₂ тиофен); 3.51 (1H, д, $J = 14.5$) и 4.24 (1H, д, $J = 14.6$, 2-CH₂ тиофен); 6.86–7.00 (2H, м, Н-8,10); 7.10–7.26 (2H, м, Н-3,5 Ar); 7.36–7.50 (1H, м, Н-9); 7.97 (1H, с, NH); 8.03 (1H, д, $J = 7.6$, Н-11); 8.30–8.47 (2H, м, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 399 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 57.37; Н 3.78; N 14.15. $C_{19}H_{15}FN_4O_3S$. Вычислено, %: С 57.28; Н 3.79; N 14.06.

1,1-Диоксид 8'-метил-3'-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-2H-спиро[тиофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-она (78). Выход 1.90 г (44%). Т. пл. 270–272 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (3H, с, 8-CH₃); 2.60–2.77 (1H, м) и 3.04–3.21 (1H, м, 4-CH₂ тиофен); 3.24–3.57 (2H, м, 5-CH₂ тиофен); 3.78 (1H, д, $J = 14.7$) и 4.15 (1H, д, $J = 14.7$, 2-CH₂ тиофен); 3.85 (3H, с, OCH₃); 6.73–6.98 (3H, м, Н-10, Н-3,5 Ar); 7.00 (1H, с, NH); 7.30 (1H, д, $J = 7.3$, Н-9); 7.94 (1H, д, $J = 7.4$, Н-11); 8.33 (1H, д, $J = 8.5$, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 425 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 59.51; Н 4.82; N 13.29. $C_{21}H_{20}N_4O_4S$. Вычислено, %: С 59.42; Н 4.75; N 13.20.

1,1-Диоксид 3'-(4-метоксифенил)-9'-фтор-4,5-дигидро-2H-спиро[тиофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-она (79). Выход 2.50 г (58%). Т. пл. 247–250 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.60–2.77 (1H, м) и 3.14–3.25 (1H, м, 4-CH₂ тиофен); 3.37–3.46 (2H, м, 5-CH₂ тиофен); 3.50 (1H, д, $J = 14.2$) и 4.26 (1H, д, $J = 14.1$, 2-CH₂ тиофен); 3.85 (3H, с, OCH₃); 6.55–6.82 (2H, м, Н-8,10); 6.95 (2H, д, $J = 8.5$, Н-3,5 Ar); 7.96–8.15 (1H, м, Н-11); 8.22 (1H, с, NH); 8.29 (2H, д, $J = 8.6$, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 429 $[M+H]^+$. Найдено, %:

С 56.15; Н 4.07; N 13.15. $C_{20}H_{17}FN_4O_4S$. Вычислено, %: С 56.07; Н 4.00; N 13.08.

1,1-Диоксид 3'-фенил-10'-хлор-4,5-дигидро-2H-спиро[тиофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-она (80). Выход 1.40 г (34%). Т. пл. 247–249 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.53–2.72 (2H, м, 4-CH₂ тиофен); 3.09–3.32 (1H, м) и 3.33–3.46 (1H, м, 5-CH₂ тиофен); 3.49 (1H, д, $J = 14.6$) и 4.26 (1H, д, $J = 14.6$, 2-CH₂ тиофен); 6.94 (1H, д, $J = 8.6$, Н-8); 7.38 (1H, д, $J = 8.2$, Н-9); 7.42–7.51 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.97 (1H, с, NH); 8.15 (1H, с, Н-11); 8.25 (2H, д, $J = 6.3$, Н-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 415 $[M(^{35}Cl)+H]^+$. Найдено, %: С 54.98; Н 3.60; N 13.55. $C_{19}H_{15}ClN_4O_3S$. Вычислено, %: С 55.01; Н 3.64; N 13.50.

1,1-Диоксид 3'-(4-метоксифенил)-10'-хлор-4,5-дигидро-2H-спиро[тиофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-она (81). Выход 2.70 г (60%). Т. пл. 260–263 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.55–2.69 (1H, м) и 3.15–3.28 (1H, м, 4-CH₂ тиофен); 3.33–3.46 (2H, м, 5-CH₂ тиофен); 3.49 (1H, д, $J = 13.9$) и 4.25 (1H, д, $J = 14.0$, 2-CH₂ тиофен); 3.85 (3H, с, OCH₃); 6.76–7.02 (3H, м, Н-8, Н-3,5 Ar); 7.37 (1H, д, $J = 8.5$, Н-9); 7.96 (1H, с, NH); 8.12 (1H, с, Н-11); 8.30 (2H, д, $J = 8.2$, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 445 $[M(^{35}Cl)+H]^+$. Найдено, %: С 54.06; Н 3.90; N 12.67. $C_{20}H_{17}ClN_4O_4S$. Вычислено, %: С 53.99; Н 3.85; N 12.59.

1,1-Диоксид 3'-фенил-5,6-дигидро-2H,4H-спиро[тиопиран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-она (82). Выход 4.50 г (92%). Т. пл. 296–299 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.12–2.42 (3H, м, 4-CH_A, 5-CH₂ тиопиран); 2.63–2.90 (1H, м, 4-CH_B тиопиран); 2.91–3.23 (1H, м) и 3.35–3.50 (1H, м, 6-CH₂ тиопиран); 3.53 (1H, д, $J = 15.4$) и 3.97 (1H, д, $J = 13.9$, 2-CH₂ тиопиран); 6.86–7.02 (1H, м, Н-10); 7.06 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8); 7.14 (1H, с, NH); 7.32–7.58 (4H, м, Н-9, Н-3,4,5 Ph); 8.05 (1H, д, $J = 7.7$, Н-11); 8.25 (2H, д, $J = 5.1$, Н-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 395 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 60.97; Н 4.67; N 14.27. $C_{20}H_{18}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 60.90; Н 4.60; N 14.20.

1,1-Диоксид 3'-(4-фторфенил)-5,6-дигидро-2H,4H-спиро[тиопиран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-она (83). Выход 4.00 г (97%). Т. пл. 241–244 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.18–2.43 (3H, м, 4-CH_A, 5-CH₂ тиопиран); 2.58–2.82 (1H, м, 4-CH_B тиопиран); 2.95–3.22 (1H, м) и 3.36–3.50 (1H, м, 6-CH₂ тиопиран); 3.53 (1H, д, $J = 13.4$) и 3.99 (1H, д, $J = 13.8$, 2-CH₂ тиопиран); 6.84–7.01 (1H, м, Н-10); 7.05 (1H, д, $J = 7.9$, Н-8); 7.12 (1H, с, NH); 7.15–7.25 (2H, м, Н-3,5 Ar); 7.39–7.50 (1H, м, Н-9); 8.03 (1H, д, $J = 7.5$, Н-11); 8.22–8.45 (2H, м, Н-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 413 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 58.32; Н 4.14; N 13.65. $C_{20}H_{17}FN_4O_3S$. Вычислено, %: С 58.24; Н 4.15; N 13.58.

1,1-Диоксид 3'-фенил-9'-фтор-5,6-дигидро-2H,4H-спиро[тиопиран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-она (84). Выход 3.00 г (72%). Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (2H, д, $J = 12.4$, 5-CH₂ тиопиран); 2.32–2.44 (1H, м) и 2.79 (1H, т, $J = 13.6$, 4-CH₂ тиопиран); 3.11 (1H, д, $J = 14.9$) и 3.34–3.48 (1H, м, 6-CH₂ тиопиран); 3.52 (1H, д, $J = 14.8$) и 3.91 (1H, д, $J = 13.9$, 2-CH₂ тиопиран); 6.47–6.77 (1H, м, Н-10); 6.85

(1H, д, $J = 9.2$, H-8); 7.30–7.67 (4H, м, NH, H-3,4,5 Ph); 7.98–8.17 (1H, м, H-11); 8.23 (2H, д, $J = 5.9$, H-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 413 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 58.29; Н 4.22; N 13.65; S 7.83. $C_{20}H_{17}FN_4O_3S$. Вычислено, %: С 58.24; Н 4.15; N 13.58; S 7.77.

1,1-Диоксид 3'-(4-метоксифенил)-9'-фтор-5,6-дигидро-2H,4H-спиро[тиопиран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-она (85). Выход 3.90 г (87%). Т. пл. 298–300 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.17–2.31 (2H, м, 5-CH₂ тиопиран); 2.38 (1H, д, $J = 12.6$) и 2.77 (1H, т, $J = 10.8$, 4-CH₂ тиопиран); 3.11 (1H, д, $J = 14.6$) и 3.34–3.48 (1H, м, 6-CH₂ тиопиран); 3.51 (1H, д, $J = 15.7$) и 3.92 (1H, д, $J = 14.2$, 2-CH₂ тиопиран); 3.85 (1H, с, OCH₃); 6.55–6.72 (1H, м, H-10); 6.85 (1H, д, $J = 10.1$, H-8); 6.94 (2H, д, $J = 8.3$, H-3,5 Ar); 7.41 (1H, с, NH); 7.99–8.13 (1H, м, H-11); 8.28 (2H, д, $J = 8.3$, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 443 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 57.11; Н 4.42; N 12.74. $C_{21}H_{19}FN_4O_4S$. Вычислено, %: С 57.01; Н 4.33; N 12.66.

1,1-Диоксид 3'-фенил-10'-хлор-5,6-дигидро-2H,4H-спиро[тиопиран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-она (86). Выход 3.90 г (92%). Т. пл. 295–300 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.15–2.43 (3H, м, 4-CH_A, 5-CH₂ тиопиран); 2.79 (1H, т, $J = 11.6$, 4-CH_B тиопиран); 3.10 (1H, д, $J = 11.4$) и 3.35–3.49 (1H, м, 6-CH₂ тиопиран); 3.53 (1H, д, $J = 14.0$) и 3.90 (1H, д, $J = 14.0$, 2-CH₂ тиопиран); 7.11 (1H, д, $J = 8.7$, H-8); 7.36 (1H, с, NH); 7.39–7.50 (4H, м, H-9, H-3,4,5 Ph); 7.98 (1H, с, H-11); 8.24 (2H, д, $J = 5.9$, H-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z : 429 $[M(^{35}Cl)+H]^+$. Найдено, %: С 56.09; Н 4.07; N 13.13. $C_{20}H_{17}ClN_4O_3S$. Вычислено, %: С 56.01; Н 4.00; N 13.06.

1,1-Диоксид 3'-(4-метоксифенил)-10'-хлор-5,6-дигидро-2H,4H-спиро[тиопирано-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-она (87). Выход 3.60 г (78%). Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.16–2.43 (3H, м, 4-CH_A, 5-CH₂ тиопиран); 2.77 (1H, т, $J = 12.3$, 4-CH_B тиопиран); 3.10 (1H, д, $J = 14.0$) и 3.45 (1H, т, $J = 11.5$, 6-CH₂ тиопиран); 3.52 (1H, д, $J = 14.6$) и 3.91 (1H, д, $J = 13.9$, 2-CH₂ тиопиран); 3.85 (3H, с, OCH₃); 6.94 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar); 7.10 (1H, д, $J = 8.7$, H-8); 7.31 (1H, с, NH); 7.39 (1H, д, $J = 8.7$, H-9); 7.96 (1H, с, H-11); 8.29 (2H, д, $J = 8.5$, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z : 459 $[M(^{35}Cl)+H]^+$. Найдено, %: С 55.06; Н 4.26; N 12.29. $C_{21}H_{19}ClN_4O_4S$. Вычислено, %: С 54.96; Н 4.17; N 12.21.

Рентгеноструктурное исследование соединения 40. Кристаллы соединения **40** ($C_{25}H_{27}BrN_4O$, M 479.42) триклинные, при 20 °С: a 8.9857(6), b 14.442(1), c 19.215(1) Å; α 75.963(6), β 83.486(5), γ 74.214(6)°; V 2324.8(3) Å³; Z 4, пространственная группа $P1$, $d_{\text{выч}}$ 1.370 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 1.792 мм⁻¹; $F(000)$ 992. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 21980 отражений (13540 независимых, R_{int} 0.045) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 60°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL.^{5c} Поглощение учтено полуэмпирическим методом по результатам мультисканирования (T_{min} 0.615, T_{max} 0.841). Положения атомов водорода выявлены из разностного

синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{эвк}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для метильных групп, $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Атомы водорода, участвующие в образовании водородных связей, уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.213 по 13314 отражениям (R_1 0.077 по 6449 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 0.976). Окончательные координаты атомов, длины связей и валентные углы (кристаллографические параметры) соединения **40** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1537621).

Биологические исследования. Оценку противосудорожной активности синтезированных веществ проводили на 90 белых беспородных крысах, массой 150–160 г, полученных с питомника Института фармакологии и токсикологии АМН Украины (Киев). Содержание животных и все манипуляции были проведены согласно положения Европейской конвенции^{7a} и научно-методических рекомендаций^{7b} о содержании и использовании животных в биомедицинских опытах. Судороги у экспериментальных животных моделировали путем однократного подкожного введения пентилентетразола (коразол) (Нижфарм, Российская Федерация) в дозе 80 мг/кг.^{7c} За 1 час до введения конвульсанта животным опытных групп внутривенно с помощью металлического зонда однократно вводили исследуемые соединения в дозе 10 мг/кг в виде водной суспензии, стабилизированной Твином-80. В качестве препарата сравнения использовали ламотриджин (ООО ФармаСтарт, Украина), вводимый аналогично, в дозе 50 мг/кг. Контрольная группа животных получила аналогичный объем воды с Твином-80 внутривенно.

Определение времени тестирования базировалось на данных о пике противосудорожной активности исследуемых соединений. О выраженности противосудорожного действия судили по длительности латентного периода судорог, характеру и длительности судорог в минутах, а также показателю летальности. Интенсивность судорожного приступа оценивали при помощи 5-бальной шкалы: 0 – отсутствие судорожной активности; 1 – гиперкинезия; 2 – дрожание, подергивание; 3 – клонические судороги передних лап с подъемом на задние лапы; 4 – выраженные тонико-клонические судороги, падение животного на бок, наличие фазы тонической экстензии; 5 – повторные клонико-тонические судороги, утрата позы, гибель.

Результаты исследования рассчитывали с применением стандартного статистического пакета лицензионной программы STATISTICA® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также SPSS 16.0, Microsoft Office Excel 2003.^{7d} Полученные результаты представлены в виде "среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения". Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия $p < 0.05$ (95%).

Робота виконана при фінансовій піддержці компанії "Енамін" (Київ, Україна).

Список литературы

1. Voskoboynik, O. Yu.; Kolomoets, O. S.; Kovalenko, S. I.; Shishkina, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 892. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, *53*, 892.]
2. (a) Kolomoets, O. S.; Nosulenko, I. S.; Voskoboynik, O. Yu.; Berest, G. G.; Kovalenko, S. I.; Trzhetsinsky, S. D. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice* **2016**, *3*(22), 59. DOI: 10.14739/2409-2932.2016.3.77996. (b) Holodniak, S. V.; Buchtiyarova, N. V.; Shabelnik, K. P.; Berest, G. G.; Belenichev, I. F.; Kovalenko, S. I. *Pharmacology and Drug Toxicology* **2016**, *1*(47), 39. (c) Tinker, A. C.; Beaton, H. G.; Smith, N. B.; Cook, T. R.; Cooper, S. L.; Fraser-Rae, L.; Hallam, K.; Hamley, P.; McNally, T.; Nicholls, D. J.; Pimm, A. D.; Wallace, V. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*(6), 913. (d) Voskoboynik, O. Yu.; Nosulenko, I. S.; Berest, G. G.; Kovalenko, S. I. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal* **2016**, *2*(43), 71. (e) Amin, K. M.; Anwar, M. M.; Syam, Y. M.; Khedr, M. A.; Kamel, M. M.; Kassem, E. M. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research* **2013**, *70*(4), 687. (f) Gil, C.; Campillo, N. E.; Perez, D. I.; Martinez, A. *Expert Opin. Ther. Patents* **2008**, *18*(10), 1127. (g) Birch, H. L.; Buckley, G. M.; Davies, N.; Dyke, H. J.; Frost, E. J.; Gilbert, P. J.; Hannah, D. R.; Haughan, A. F.; Madigan, M. J.; Morgan, T.; Pitt, W. R.; Ratcliffe, A. J.; Ray, N. C.; Richard, M. D.; Sharpe, A.; Taylor, A. J.; Whitworth, J. M.; Williams, S. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*(23), 5335. (h) Mustazza, C.; Borioni, A.; Sestili, I.; Sbraccia, M.; Rodomonte, A.; Ferretti, R.; Rosaria Del Giudice, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*(5), 611. (i) Rambabu, D.; Kumar, S. K.; Sreenivas, B. Y.; Sandra, S.; Kandale, A.; Misra, P.; Basaveswara Rao, M. V.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 495.
3. (a) D'yakonov, A. L.; Telezhenetskaya, M. V. *Chem. Nat. Compd.* **1997**, *33*(3), 221. (b) Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9787. (c) Kshirsagar, U. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9336.
4. (a) Yang-Heon Song *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *25*, 1269. (b) Miklós, F.; Hum, V.; Fülöp, F. *ARKIVOC* **2014**, (vi), 25. (c) Mane, M. M.; Pore, D. T. *J. Chem. Sci.* **2016**, *128*(4), 657. (d) Miklós, F.; Fülöp, F. *Acta Chim. Slov.* **2009**, *56*, 674. (e) Wang, X.-S.; Sheng, J.; Lu, L.; Yang, K.; Li, Y.-L. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 196. (f) Miklós, F.; Fülöp, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 32. (g) Bunce, R. A.; Nammalwar, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 991. (h) Tajbakhsh, M.; Ramezani, S.; Balalaie, S.; Bijanzadeh, H. R. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 1559. (i) Fathi Vavsari, V.; Mohammadi Ziarani, G.; Badiei, A.; Balalaie, S. *J. Iran Chem. Soc.* **2016**, *13*, 1037. (j) Kholodnyak, S. V.; Schabelnyk, K. P.; Antypenko, O. M.; Kovalenko, S. I.; Palchykov, V. A.; Okovyty, S. I.; Shishkina, S. V. *J. Org. Pharm. Chem.* **2016**, *14*(3), 24.
5. (a) Breitmaier, E. *Structure Elucidation By NMR In Organic Chemistry: A Practical Guide*; John Wiley & Sons, Ltd., 2002, 258 p. (b) Лебедев, А. Т. *Масс-спектрометрия в органической химии*; БИНОМ. Лаборатория знаний: Москва, 2003, с. 188. (c) Zefirov, N. S.; Palyulin, V. A.; Dashevskaya, E. E. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 147. (d) Burgi, H.-B.; Dunitz, J. D. *Structure correlation*; VCH: Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741. (e) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.
6. (a) Voskoboynik, A. Yu.; Berest, G. G.; Skorina, D. Yu.; Karpenko, A. V.; Kovalenko, S. I. *Chem. Chem. Technol.* **2011**, *5*(2), 129. (b) 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.
7. (a) *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes*; Council of Europe: Strasbourg, 1986, 53 p. (b) Кожемякін, Ю. М.; Хромов, О. С.; Філоненко, М. А. *Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними*; Авіцена: Київ, 2002, 156 с. (c) Головенко, М. А.; Громов, Л. О. *Доклінічне вивчення специфічної активності потенціальних протисудомних препаратів: Методичні рекомендації*; ДФЦ МОЗ України: Київ, 2003, 46 с. (d) Лапач, С. Н.; Чубенко, А. В.; Бабич, П. Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*; Морион: Киев, 2001, 408 с.