



УКРАЇНА

(19) UA (11) 103314 (13) U

(51) МПК (2015.01)

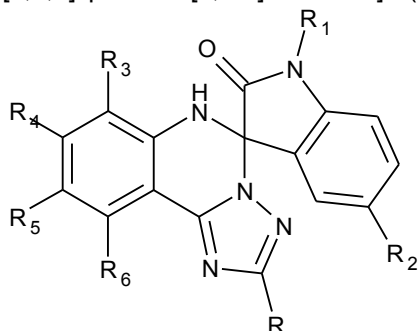
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: u 2015 05938	(72) Винахідник(и): Холодняк Сергій Валерійович (UA), Шабельник Костянтин Петрович (UA), Коваленко Сергій Іванович (UA), Воскобойнік Олексій Юрійович (UA), Бсленічев Ігор Федорович (UA), Сергєєва Тетяна Юріївна (UA), Оковитий Сергій Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 16.06.2015	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Коваленко Сергій Іванович, вул. Портова, 19-а, кв. 3, м. Запоріжжя, 69006 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.12.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2015, Бюл.№ 23	

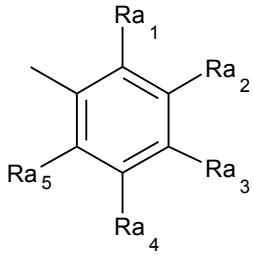
(54) ЗАМІЩЕНІ 2'-АЛКІЛ-(ЦИКЛОАЛКІЛ-, АРАЛКІЛ-, АРИЛ-, ГЕТАРИЛ-)-6'Н-СПІРО[ІНДОЛ-3,5'-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛІН]-2(1Н)-ОНИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИСУДОМНУ ДІЮ**(57) Реферат:**

Заміщені 2'-алкіл-(циклоалкіл-, аралкіл-, арил-, гетарил-)-6'Н-спіро-[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1Н)-они, що проявляють протисудомну дію, формули II:



в яких R позначає гідроген, алкіл-, аміноалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідроксо(оксо)алкіл-, карбоксіалкіл-, алкоксикарбоніалкіл-, амінокарбоніл-алкіл-, цик-лоалкіл-, арилалкіл-, R₇-арил-, гетарилалкіл-, гетарил-; R₁ - алкіл-, арилалкіл-, аміноалкіл- та ациламіноалкіл-, алкоксикарбоніалкіл-, гідроксикарбоніалкіл-, аміно-карбоніалкіл-; R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ - кожний незалежно один від одного, позначає водень, алкіл-, алкокси-, галогено-, гідрокси-, нітро-, аміно-, алкіламіно- та ациламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-, де: R₇-феніл позначає:

UA 103314 U

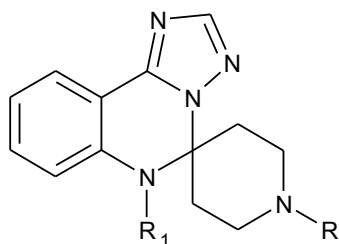


де Ra₁ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-; Ra₂ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-; Ra₃ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-; Ra₄ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-; Ra₅ позначає гідроген, алкіл-, флокси-, галоген-, нітро-.

Корисна модель належить до хімії біологічно активних сполук і може бути використана у фармації, фармакології та медицині для створення нових лікарських засобів і стосується оригінального класу органічних сполук, а саме заміщених 2'-алкіл-(циклоалкіл-, аралкіл-, арил-, гетарил-)-6'H-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-онів, що проявляють протисудомну дію.

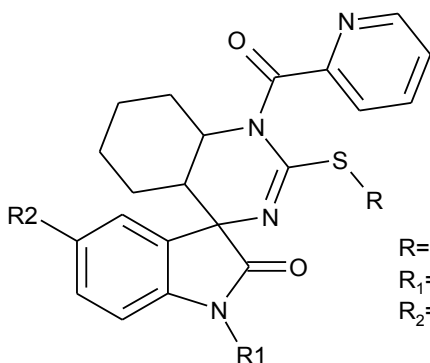
Останні роки дослідження в області біоорганічної, біологічної та медичної хімії сприяли прогресу у розумінні більшості молекулярних механізмів дії проти-судомних засобів. Так, на сьогодні синтезовані та з успіхом застосовуються у медичній практиці препарати, які активують ГАМК-ергічну передачу (вальпроат натрію, вігабатрин, фенобарбіталу та ін.), впливають на синтез та вивільнення збуджувальних амінокислот і чутливість до них рецепторів постсинаптичних мембран (ламотриджин та ін.), відновлюють властивості нейрональних мембран у епілептичному осередку у результаті збереження потенціалу спокою, блокують натрієві канали, пригнічують автоматизм нейронів у синаптичному осередку, знижують енергетичний обмін нейронів (дифеніл, карбамазепін та ін.). Виходячи з цього, для ефективного лікування хворого надзвичайно важливою умовою є відповідність механізму дії протисудомних засобів особливостям патогенезу епілепсії у кожному окремому випадку (Машковский М.Д. Лекарственные средства - М.: "Новая волна", 2006.-1206 с.; Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Побочные действия антиэпилептических препаратов // Медицинский совет.-2008. - №9-10. - С.23-24). Крім того, необхідність безперервної фармакокорекції зазначених станів та наявність значних побічних ефектів у існуючих протисудомних препаратів спонукає дослідників постійно розширювати їх арсенал.

1-R-6'R₁-6'H-спіро-[піперидин-4,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназоліні] - синтезовані взаємодією 2-[1,2,4]триазоло-3-іл-аніліну з 1-R-піперидин-4-онами в кислому середовищі, з подальшим N-метилуванням мурашиною кислотою у присутності натрію борогідриду, які регулюють експресію цитокінів, медіаторів запалення та контролюють клітинний та гуморальний імунітет ((Synthesis and evaluation as NOP Hgands of some spiro-[piperidine-4,2'(1'H-quinazolin)-4'(3'H)-ones and spiro[piperidine-4,5'(6'H)-[1,2,4]-triazolo[1,5-c]quinazolines]/Mustazza C, Borioni A., Sestili I. [et al.] // Chem. Pharm. Bull.-2006. - Vol. 54, № 5. - P. 611-622) було вибрано за структурний аналог, формули Ia:



R₁=H, Me; R=Me, Et, Pr, i-Pr, 4-t-Bu, адамантіл-4

Найбільш близькими аналогом до сполук, що заявляються, є 1-R₁-5-R₂-2'-(R-тіо)-1'-(піридин-2-ілкарбоніл)-4a',5',6',7',8', 8a'-гексагідро-1'H-спіро[індол-3,4'-хіназолін]-2(1H)-они (Catalytic enantioselective ring-opening and ring-closing reactions of 3-isothiocyanato oxindoles and N-(2-picolinoyl)aziridines / Linqing Wang, Dongxu Yang, Dan Li, and Rui Wang // Organic Letters. 2015. - № 1 (DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01291), формули Ib:

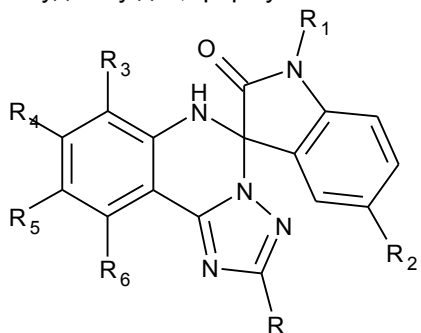


R=H, CH₃;
R₁=CH₃, CH₃(CH₂)₂-, CH₂Ph;
R₂=H, CH₃,

Спільною суттєвою ознакою аналога та корисної моделі, є те, що аналог та корисна модель належать до спіроіндольних індольних систем. Проте корисна модель, по-перше, відносно до аналога сполучена не із хіназоліновим, а з [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліновим циклом; по-друге, є більш ароматичною системою у порівнянні з аналогом.

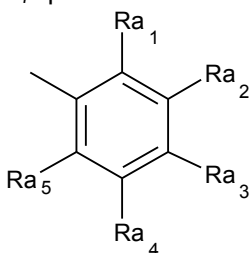
Отже, в основу корисної моделі "Заміщенні 2'-алкіл-(циклоалкіл-, аралкіл-, арил-, гетарил-)-6'H-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-они, що проявляють протисудомну дію" поставлено задачу пошуку сполук, спроможних впливати на тривалість латентного періоду, характеру та тривалості судом, а також показники летальності тварин і, придатних для створення на їх основі нового протисудомного лікарського засобу, конкурентоспроможного з відомими препаратами (Ламотриджин).

У відповідності з цим пропонуються нові сполуки - заміщені 2'-алкіл-(циклоалкіл-, аралкіл-, арил-, гетарил-)-6'H-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-они, що проявляють протисудомну дію, формули II:



в яких R позначає гідроген, алкіл-, аміноалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідроксо(оксо)алкіл-, карбоксилалкіл-, алкоксикарбонілалкіл-, амінокарбоніл-алкіл-, циклоалкіл-, арилалкіл-, R₇-арил-, гетарилалкіл-, гетарил-; R₁ - алкіл-, арилалкіл-, аміноалкіл- та ациламіноалкіл-, алкоксикарбонілалкіл-, гідроксикарбонілалкіл-, аміно-карбонілалкіл-; R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ - кожний незалежно один від одного, позначає водень, алкіл-, алкокси-, галогено-, гідрокси-, нітро-, аміно-, алкіламіно- та ациламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-, де:

R₇-феніл позначає:



де Ra₁ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-; Ra₂ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-; Ra₃ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-; Ra₄ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-; Ra₅ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-.

Корисна модель ілюструється прикладами отримання сполук формули II, що заявляються.

Приклад 1. До розчину 0,005 моль відповідних 2-R₁-3-R₂-4-R₃-5-R₄-[2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів в 10 мл льодяної оцтової кислоти (або 20 мл пропанолу-2 та 2 крапель концентрованої сульфатної кислоти) додають 0,005 моль відповідних 5-R-1H-індол-2,3-діону або N-заміщеного 5-R-1H-індол-2,3-діону. Суміш кип'ятять протягом 6 годин, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають пропан-2-олом. Сушать.

2'-Феніл-6'H-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-он (SV-119). Вихід: 98,3 %, Т.пл. 242-244 °C; ІЧ (см⁻¹): 3169, 3098, 3032, 2973, 2835, 2613, 1734, 1700, 1621, 1593, 1573, 1544, 1519, 1472, 1443, 1400, 1346, 1319, 1254, 1187, 1153, 1115, 1106, 1097, 1072, 1038, 961, 923, 878, 863, 850, 778, 744, 725, 708, 688, 650, 624; ¹H ЯМР (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 10.55 (s, 1H, NH indol), 8.00 (d, J=7.0 Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.84 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-10), 7.74 (s, 1H, NH quin.), 7.45-7.30 (m, 5H, H-3,4,5 Ph, H-4,6 indol), 7.23 (t, J=7.5 Hz, 1H, H-8), 7.06 (t, J=7.2 Hz, 1H, H-9), 6.99 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-7), 6.91-6.76 (m, 2H, H-5,7 indol); МС (APCI): m/z=366 [M+1], 368 [M+3]; Структурна формула: C₂₂H₁₅N₅O. Вирахувано: C, 72,32; H, 4,14; N, 19,17; Знайдено: C, 72,36; H, 4,17; N, 19,21.

2'-(4-Флуорофеніл)-6'H-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-он (SV-169). Вихід: 63,8 %, Т.пл. 295-297 °C; ІЧ (см⁻¹): 3164, 3098, 2950, 2914, 1731, 1621, 1600, 1544, 1511, 1462, 1444, 1415, 1360, 1315, 1289, 1260, 1223, 1197, 1186, 1148, 1134, 1107, 1090, 1012, 980, 964, 940, 913, 900, 844, 816, 784, 765, 748, 741, 722, 709, 684, 659, 624; ¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 10.54 (s, 1H, NH indol), 8.08-7.97 (m, 2H, H-2,6 Ph), 7.81 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-10),

7.71 (s, 1H, NH quin.), 7.43-7.32 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.22 (t, J=7.5 Hz, 1H, H-8), 7.15-7.02 (m, 2H, H-9, H-3,5 Ph), 6.97 (d, J=1.1 Hz, 1H, H-7), 6.88-6.77 (m, 2H, H-5,7 indol); MC (APCI): m/z=384 [M+1], 386 [M+3]; Структурна формула: C₂₂H₁₅FN₅O. Вирахувано: C, 68,92; H, 3,68; N, 18,27; Знайдено: C, 68,96; H, 3,71; N, 18,29.

5 2'-(2-Метоксифеніл)-6'Н-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-он (SV-155). Вихід: 62,7 %, Т.пл. 237-239 °C; ІЧ (см⁻¹): 3175, 3100, 3069, 3026, 2951, 2830, 1733, 1620, 1603, 1559, 1515, 1472, 1456, 1437, 1428, 1405, 1318, 1286, 1269, 1244, 1199, 1179, 1155, 1124, 1106, 1087, 1044, 1020, 979, 965, 945, 848, 743, 718, 683, 664, 623; ¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 10.52 (s, 1H, NH indol), 7.80 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-10), 7.70 (s, 1H, NH quin.), 7.63 (d, J=7.2 Hz, 1H, H-6 Ph), 7.45-7.28 (m, 3H, H-4,6 indol, H-4 Ph), 7.21 (t, J=7.4 Hz, 1H, H-8), 7.04 (t, J=1A Hz, 1H, H-9), 7.03-6.90 (m, 3H, H-5,7 indol, H-7), 6.88-6.78 (m, 2H, H-3,5 Ph), 3.76 (s, 3H, -OCH₃); MC (APCI): m/z=396 [M+1], 398 [M+3]; MC (EY): m/z=395 (2,3, M⁺), 368 (7,4), 367 (19,9), 366 (5,0), 323 (6,4), 321 (5,1), 266 (8,9), 262 (6,5), 261 (5,8), 260 (11,5), 236 (12,3), 234 (7,6), 221 (15,3), 220 (11,7), 219 (5,3), 205 (7,8), 118 (9,3), 111 (9,0), 91 (9,5), 90 (8,6), 86 (30,7), 84 (100,0), 83 (17,8), 82 (11,7), 81 (9,0), 78 (6,3), 77 (11,1), 76 (5,5), 57 (8,7), 55 (10,7), 51 (85,0), 50 (22,6); Структурна формула: C₂₃H₁₇N₅O₂. Вирахувано: C, 69,86; H, 4,33; N, 17,71; Знайдено: C, 69,90; H, 4,37; N, 17,74.

20 5-Хлоро-2'-(2-феніл)-6'Н-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-он (SV-167). Вихід: 85,7 %, Т.пл. >300 °C; ІЧ (см⁻¹): 3176, 3141, 3100, 3016, 2938, 2858, 1733, 1681, 1621, 1594, 1545, 1518, 1480, 1441, 1400, 1345, 1318, 1282, 1264, 1197, 1181, 1151, 1140, 1107, 1069, 1027, 1006, 977, 950, 937, 922, 892, 874, 847, 821, 801, 787, 769, 743, 721, 686, 638; ¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 10.67 (s, 1H, NH indol), 8.01 (d, J=6.8 Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.84 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-10), 7.75 (s, 1H, NH quin.), 7.45-7.29 (m, 5H, H-4,6 indol, H-3,4,5 Ph), 7.24 (t, J=7.4 Hz, 1H, H-8), 6.99 (d, J=8.6 Hz, 1H, H-7), 6.92-6.76 (m, 2H, H-9, H-7 indol); MC (APCI): m/z=400 [M+1], 403 [M+2]; Структурна формула: C₂₂H₁₄ClN₅O. Вирахувано: C, 66,09; H, 3,53; N, 17,52; Знайдено: C, 66,06; H, 3,50; N, 17,50.

25 5-Хлоро-2'-(4-флуорофеніл)-6'Н-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-он (SV-159). Вихід: 99,9 %, Т.пл. 280-282 °C; ІЧ (см⁻¹): 3173, 3131, 3105, 3018, 2945, 1732, 1713, 1621, 1603, 1547, 1517, 1480, 1470, 1446, 1417, 1359, 1287, 1264, 1233, 1222, 1198, 1184, 1152, 1127, 1109, 1092, 1071, 1047, 1013, 980, 940, 914, 898, 874, 846, 819, 783, 764, 748, 720, 708, 630, 614; ¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 10.69 (s, 1H, NH indol), 8.03 (t, J=6.7 Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.82 (d, J=7.0 Hz, 1H, H-10), 7.77 (s, 1H, NH quin.), 7.38 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.25 (t, J=7.4 Hz, 1H, H-8), 7.10 (t, J=8.5 Hz, 2H, H-3,5 Ph), 6.98 (d, J=8.7 Hz, 1H, H-7), 6.90-6.78 (m, 2H, H-9, H-7 indol); MC (APCI): m/z=418 [M+1], 420 [M+3], 421 [M+4]; Структурна формула: C₂₂H₁₃ClFN₅O. Вирахувано: C, 63,24; H, 3,14; N, 16,76. Знайдено: C, 63,27; H, 3,18; N, 16,79.

30 35 5-Хлоро-2'-(2-метоксифеніл)-6'Н-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-он (SV-168). Вихід: 45,4 %, Т.пл. 247-249 °C; ІЧ (см⁻¹): 1726, 1713, 1681, 1650, 1613, 1545, 1536, 1512, 1477, 1462, 1454, 1442, 1400, 1290, 1275, 1251, 1181, 1147, 1109, 1067, 1048, 1021, 975, 897, 878, 819, 801, 753, 725, 689, 669, 660, 626, 613; MC (APCI): m/z=430 [M + 1], 432 [M + 3], 433 [M + 4]; Структурна формула: C₂₃H₁₆ClN₅O₂. Вирахувано: C, 64,26; H, 3,75; N, 16,29; Знайдено: C, 64,25; H, 3,73; N, 16,24.

40 45 5-Бromo-2'-(2-феніл)-6'Н-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-он (SV-166). Вихід: 88,7 %, Т.пл. 291-293 °C; ІЧ (см⁻¹): 3173, 3130, 3094, 2966, 2940, 2920, 2853, 1734, 1681, 1620, 1593, 1544, 1517, 1478, 1441, 1400, 1345, 1318, 1282, 1263, 1195, 1180, 1150, 1128, 1106, 1068, 1059, 1026, 1005, 974, 937, 921, 888, 874, 847, 820, 786, 768, 743, 722, 699, 687, 635; ¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 10.68 (s, 1H, NH indol), 8.01 (d, J=1A Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.84 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-10), 7.75 (s, 1H, NH quin.), 7.60-7.45 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.43-7.29 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.24 (t, J=7.4 Hz, 1H, H-8), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H, H-7), 6.90-6.78 (m, 2H, H-7 indol, H-9); MC (APCI): m/z=444 [M]⁺, 448 [M+4]; Структурна формула: C₂₂H₁₄BrN₅O. Вирахувано: C, 59,47; H, 3,18; N, 15,76; Знайдено: C, 59,46; H, 3,14; N, 15,72.

50 55 5-Бromo-2'-(2-Метоксифеніл)-6'Н-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-он (SV-156). Вихід: 71,6 %, Т.пл. 263-265 °C; ІЧ (см⁻¹): 3178, 3101, 3024, 2950, 2903, 2833, 1735, 1684, 1654, 1616, 1602, 1577, 1547, 1514, 1473, 1436, 1420, 1388, 1337, 1310, 1285, 1266, 1243, 1182, 1150, 1132, 1090, 1056, 1023, 970, 935, 888, 870, 830, 818, 741, 713, 700, 678, 667, 635, 624, 608; ¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆+ccl₄) δ 10.67 (s, 1H, NH indol), 7.83 (d, J=7.3 Hz, 1H, H-10), 7.75 (s, 1H, NH quin.), 7.67 (d, J=7.3 Hz, 1H, H-6 Ph), 7.59-7.47 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.34 (t, J=7.3 Hz, 1H, H-8), 7.24 (t, J=7.2 Hz, 1H, H-9), 7.06-6.89 (m, 3H, H-7 indol, H-4 Ph, H-7), 6.89-6.79 (m, 2H, H-3,5 Ph), 3.78 (s, 3H, -OCH₃); MC (APCI): m/z=474 [M]⁺, 476 [M+2], 477 [M+3]; Структурна формула: C₂₃H₁₆BrN₅O₂. Вирахувано: C, 58,24; H, 3,40; N, 14,77; Знайдено: C, 58,20; H, 3,39; N, 14,75.

5-Бromo-2'-(4-флуорофеніл)-6'Н-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-он (SV-158). Вихід: 86,5 %, Т.пл. 266-268 °C; ІЧ (см⁻¹): 3174, 3101, 2950, 2857, 2787, 1732, 1616, 1545, 1516, 1479, 1470, 1446, 1417, 1360, 1338, 1314, 1290, 1264, 1233, 1222, 1197, 1184, 1152, 1126, 1108, 1092, 1061, 1012, 975, 941, 900, 874, 844, 820, 784, 764, 749, 711, 699, 683, 665, 636, 613;] ¹H NMR (400 MHz, dms_o_d₆+ccl₄) δ 10.68 (s, 1H, NH indol), 8.10-7.99 (m, 2H, H-2,6 Ph), 7.81 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-10), 7.76 (s, 1H, NH quin.), 7.58-7.47 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.25 (m, 1H, H-8), 7.10 (t, J=8.6 Hz, 2H, H-3,5 Ph), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 1H, H-7), 6.90-6.77 (m, 2H, H-9, H-7 indol); МС (APCI): m/z=464 [M+2], 466 [M+4]; Структурна формула: C₂₂H₁₃BrFN₅O. Вирахувано: С, 57,16; Н, 2,83; N, 15,15; Знайдено: С, 57,15; Н, 2,85; N, 15,17.

5-Бromo-2'-(4-бromoфеніл)-6'Н-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-он (SV-157). Вихід: 81,2 %, Т.пл. 219-221 °C; ІЧ (см⁻¹): 3174, 3093, 3075, 3046, 2991, 2917, 2836, 2718, 2678, 2533, 2351, 1748, 1705, 1680, 1612, 1586, 1516, 1469, 1445, 1426, 1399, 1318, 1292, 1271, 1237, 1208, 1178, 1124, 1109, 1068, 1053, 1011, 972, 927, 902, 890, 844, 807, 755, 717, 698, 681, 660, 636, 628; МС (AP-Cl): m/z=524 [M]⁺; Структурна формула: C₂₂H₁₃Br₂N₅O. Вирахувано: С, 50,51; Н, 2,50; N, 13,39; Знайдено: С, 50,55; Н, 2,53; N, 13,42.

N-(3-Метоксibenзил)-2-[2'-(3-флуорофеніл)-2-оксо-6'Н-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-1(2H)-іл]ацетамід (SV-171). Вихід: 98,11 %, Т.пл. 152-154 °C; ІЧ (см⁻¹): 3314, 3298, 3077, 3000, 2923, 2848, 1733, 1678, 1616, 1588, 1516, 1505, 1490, 1470, 1417, 1360, 1326, 1261, 1215, 1204, 1176, 1155, 1107, 1071, 1035, 1010, 963, 924, 874, 804, 790, 744, 696, 680, 665, 633, 622; ¹H NMR (400 MHz, dms_o_d₆+ccl₄) δ 8.55 (bst, 1H, -CONHCH₂-), 7.94-7.84 (m, 2H, NH quin., H-6 3-FPh), 7.80 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-10), 7.69 (d, J=9.7 Hz, 1H, H-2 3-FPh), 7.58-7.44 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.39 (dd, J=13.7, 6.2 Hz, 1H, H-5 3-FPh), 7.27 (t, J=7.4 Hz, 1H, H-8), 7.19 (m, 2H, H-4 3-FPh, H-9), 7.15-7.04 (m, 2H, H-5,7 indol), 6.97-6.86 (m, 2H, H-5 3-CH₃OPh), 6.86-6.78 (m, 2H, H-2,6 3-CH₃OPh), 6.74 (d, J=7.9 Hz, 1H, H-4 3-CH₃OPh), 4.50 (d, J=16.1 Hz, 1H, -CH₂CO-), 4.43-4.25 (m, 2H, -CH₂CO-, -NHCH₂), 3.73 (s, 1H, CH₃O-); МС (APCI): m/z=561 [M+1], 562 [M+2], 563 [M+3]; Структурна формула: C₃₂H₂₅FN₆O₃. Вирахувано: С, 68,56; Н, 4,50; N, 14,99; Знайдено: С, 68,59; Н, 4,57; N, 15,02.

N-(4-Метоксifenіл)-2-[2'-(4-метоксifenіл)-2-оксо-6'Н-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-1(2H)-іл]ацетамід (SV-137). Вихід: 49,3 %, Т.пл. 214-216 °C; ІЧ (см⁻¹): 2919, 2851, 1732, 1681, 1652, 1612, 1544, 1509, 1489, 1466, 1455, 1437, 1418, 1377, 1360, 1301, 1239, 1170, 1107, 1029, 1010, 965, 864, 829, 785, 752, 704, 683, 664, 638; ¹H NMR (400 MHz, dms_o_d₆+ccl₄) δ 10.07 (s, 1H, -NHCO-), 7.90 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-2,6 2'-Ph), 7.88-7.76 (m, 2H, H-10, NH quin.), 7.66-7.41 (m, 4H, H-4,6 indol, H-2,6 Ph), 7.24 (t, J=7.5 Hz, 1H, H-8), 7.18 (t, J=7.2 Hz, 1H, H-9), 7.13 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-7), 6.97-6.74 (m, 6H, H-5,7-indol, H-3,5 2'-Ph, H-3,5 Ph), 4.60 (d, J=17.1 Hz, 1H, -CH₂-), 4.45 (t, J=16.3 Hz, 1H, -CH₂-), 3.81 (s, 1H, -OCH₃), 3.75 (s, 1H, -OCH₃); МС (APCI): m/z=559 [M+1], 560 [M+2]; Структурна формула: C₃₂H₂₆N₆O₄. Вирахувано: С, 68,81; Н, 4,69; N, 15,04; Знайдено: С, 68,84; Н, 4,73; N, 15,09.

Фармакологічна активність синтезованих сполук пояснюється прикладом.

Приклад 2. Дослідження протисудомної активності виконано на білих нелінійних щурах-самцях вагою 130-140 г, отриманих із розплідника ДУ "Інститут фармакології і токсикології АМН України". Тривалість карантину (окліматизаційний період) для всіх тварин становив 14 діб. Протягом карантину проводили щоденний огляд кожної тварини (поведінка та загальний стан), двічі на день тварин спостерігали у клітках (захворювання та летальність). Перед початком дослідження тварини, що відповідали критеріям експерименту, розподіляли по групах за допомогою методу рандомізації. Тварини, що не відповідали критеріям були виключені з дослідження протягом карантину. Експериментальні тварини утримували на стандартному раціоні, у звичайних умовах віварію.

Дослідження проводили на достатній кількості експериментальних тварин, всі маніпуляції проведені згідно з положенням про використання тварин у біомедичних дослідках (Страсбург, 1986 р., із змінами, внесеними у 1998 р.) та "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Київ, 2001 р.), які узгоджені із положеннями "Європейської конвенції по захисте позвоночних животнох, котрых используют для экспериментальных и научных целей". За 1 годину до введення конвульсанту тваринам експериментальних груп (по 10 тварин у кожній) внутрішньошлунково (в/ш) за допомогою металічного зонда однократно вводили досліджувані сполуки у дозі 10 мг/кг у вигляді водної суспензії, яку стабілізували Твіном-80.

Як препарат порівняння використовували "Ламотриджин" - блокатор NMDA-підтипу глутамінових рецепторів. Вибір референс-препарату обусловлений даними літератури, щодо афіності похідних хіназоліну до даного типу рецепторів [Pat. USA 5688803. C07D 487/04. Tricyclic dicarbonyl derivatives / Buttelmann B. (Germany), Godel T. (Switzerland), Gross L., Neidhart M.-P. H. (France), Reimer C (Germany), Wyler R. (Switzerland); Hoffmann-La Roche Inc. (USA); заявл.

16.05.95; опубл. 18.11.97]. Ламотриджин вводили подібно до способу введення досліджуваних сполук у дозі 10 мг/кг. Контрольна група тварин отримувала в/ш аналогічний об'єм води з Твіном-80.

5 Судомний стан у тварин моделювали шляхом однократного підшкірного введення "Коразола" (пентилентетразол, "Ніжфарм", Російська Федерація) у дозі 80 мг/кг. Про вираженість протисудомної дії судили по тривалості латентного періоду, характеру та тривалості судом у хвилиах, а також за показником летальності (Громов Л.О., Головенко М.Я. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів / Метод, реком. - Київ.: ДФЦ МОЗ України, 2003.-46 с.; Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.- М.: Медицина, 2012.-944 с). Інтенсивність судомного припадку оцінювали за 5-бальною шкалою: відсутність судомної активності (0 балів), гіперкінезія (1 бал), тремор (2 бали), клонічні судоми передніх кінцівок з вставанням на задні (3 бали), виражені тоніко-клонічні судоми, завалювання тварини на бік, наявність фази тонічної екстензії (4 бали), повторні клоніко-тонічні судоми, втрата пози, летальність (5 балів). Оцінювали здатність речовин попереджати клонічний та тонічний компонент судомного припадку, а також підвищувати виживаність тварин.

10 Результат досліджень оброблені з використанням статистичного пакета ліцензійної програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також "SPSS 16.0", "Microsoft Excel 2003". Окремі статистичні процедури та алгоритми реалізовані у вигляді спеціально створених макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значимих використовували різницю при $p < 0,05$.

15 Результати проведеного дослідження представлені у таблиці.

Таблиця

Протисудомна дія досліджуваних сполук

Експериментальні групи тварин	Латентний період судом, хв.	Тривалість клоніко-тонічних судом, хв.	Летальність, %
контроль	6,12±0,37	7,87±0,72	100
SV-119	33,1±2,1*	2,32±0,42*	10*
SV-169	21,5±1,2*	6,3±1,0	60*
SV-155	23,2±1,2*	4,71±0,33	60*
SV-167	18,7±1,2*	8,33±1,3	70*
SV-159	19,3±1,1*	5,7±1,5	50*
SV-168	57,3±6,3*	2,34±0,33*	30*
SV-166	17,7±1,6*	6,7±1,8	80*
SV-156	12,3±1,3*	5,65±0,44*	50*
SV-158	48,3±5,8*	2,7±0,52*	40*
SV-157	45,8±1,1*	2,7±0,5*	40*
SV-170	19,7±1,0*	5,0±2,1	80*
SV-171	38,1±4,7*	4,11±0,55*	50*
ламотриджин	31,2±1,7*	2,77±0,67*	20*

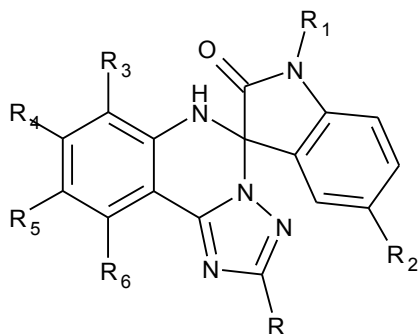
Примітка: * -

25 За результатами фармакологічного скринінгу встановлено, що введення тваринам досліджуваних сполук приводило до достовірного збільшення латентного періоду судом, зниженню тривалості клоніко-тонічних судом та зменшенню летальності. Таким чином, заміщені 2'-алкіл-(циклоалкіл-, аралкіл-, арил-, гетарил-)-6'H-спіро[індол-3,-[триазоло [1,5-с]хіназолін]-2 (1H)-онів проявляють протисудомну дію.

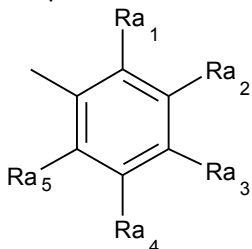
30

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Заміщені 2'-алкіл-(циклоалкіл-, аралкіл-, арил-, гетарил-)-6'H-спіро-[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-они, що проявляють протисудомну дію, формули II:



- 5 в яких R позначає гідроген, алкіл-, аміноалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідроксо(оксо)алкіл-, карбоксіалкіл-, алкоксикарбоніалкіл-, амінокарбоніалкіл-, циклоалкіл-, арилалкіл-, R₇-арил-, гетарилалкіл-, гетарил-; R₁ - алкіл-, арилалкіл-, аміноалкіл- та ациламіноалкіл-, алкоксикарбоніалкіл-, гідроксикарбоніалкіл-, амінокарбоніалкіл-; R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ - кожний незалежно один від одного, позначає водень, алкіл-, алкокси-, галогено-, гідрокси-, нітро-, аміно-, алкіламіно- та ациламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-, де:
R₇-феніл позначає:



- 10 де Ra₁ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-; Ra₂ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-; Ra₃ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-; Ra₄ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро-; Ra₅ позначає гідроген, алкіл-, флокси-, галоген-, нітро-.