



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111855** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 31/53** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)**A61P 31/16** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

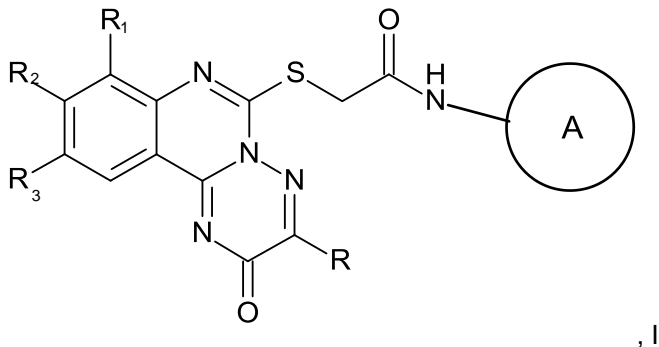
<p>(21) Номер заявки: а 2014 03565</p> <p>(22) Дата подання заявки: 07.04.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 24.06.2016</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 12.10.2015, Бюл.№ 19</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 24.06.2016, Бюл.№ 12</p> <p>(72) Винахідник(и): Коваленко Сергій Іванович (UA), Воскобойнік Олексій Юрійович (UA), Носуленко Інна Степанівна (UA), Берест Галина Григорівна (UA), Кацев Андрій Мойсейович (UA), Сафронюк Сергій Леонідович (UA)</p>	<p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 90982 C2; 10.06.2010 UA 96186 C2; 10.06.2010 G.G. Berest Synthesis and biological activity of novel N-cycloalkyl-(cycloalkylaryl)-2-[(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetamides / G.G. Berest, A.Yu. Voskoboynik, S.I. Kovalenko, A.M. Antypenko, I.S. Nosulenko, A. M. Katsev, A.S. Shandrovskaya // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2011. - Vol. 46, Issue 12. - P. 6066-6074 Kovalenko S.I. Substituted 2-[(2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetamides with Thiazole and Thiadiazole Fragments: Synthesis, Physicochemical Properties, Cytotoxicity, and Anticancer Activity / S.I. Kovalenko, I.S. Nosulenko, A.Yu. Voskoboynik, G.G. Berest et al. // Scientia Pharmaceutica. - 2012. - Vol. 80. - P. 837-865 Kovalenko S.I. Novel N-aryl(alkaryl)- 2-[(3-R--oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetamides: synthesis, cytotoxicity, anticancer activity, COMPARE analysis and docking /S.I. Kovalenko, I.S. Nosulenko, A.Yu. Voskoboynik, G.G. Berest et al. // Med. Chem. Res. - 2013. - Vol. 22. - P. 2610-2632 Воскобойнік О.Ю. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТРИАЗИНОХІНАЗОЛІНІВ / О.Ю. Воскобойнік, С. І. Коваленко, О. В. Карпенко, Д. Ю. Скорина, Г. Г. Берест, І. С. Носуленко, О. В. Кривошей // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2012. - Т.10. - В. 1(37). - С. 3-17</p>
---	---

(54) ЗАСТОСУВАННЯ N-ЦИКЛОАЛКІЛ- АБО N-ЦИКЛОАЛКАРИЛ-2-[(8-R1-9-R2-10-R3-3-R-2-ОКСО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ)ТІО]АЦЕТАМІДІВ ЯК АКТИВНОЇ ОСНОВИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ ЩОДО ШТАМІВ INFLUENZA VIRUS ТИПІВ А та В

(57) Реферат:

UA 111855 C2

Винахід належить до застосування N-циклоалкіл- або N-циклоалкарил-2-[(8-R₁-9-R₂-10-R₃-3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамідів як активної основи лікарських препаратів протівірусної дії щодо штамів Influenza Virus типів А та В, формули I:



в яких А позначає адамантил-1, 4-(1-адамантил)феніл, 3-етилбіцикло[2.2.1]гепт-2іл; R позначає метил-, бензил-, фенетил-, 4-метилфеніл-, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл-, 4-трет-бутилфеніл-, 3,4-диметилфеніл-, 4-фторо-(хлоро-, бромо-)феніл-, R₁, R₂, R₃ незалежно один від одного позначають гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-, які можуть бути відтворені в умовах вітчизняних промислових хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання; синтезовані з доступних вихідних реагентів.

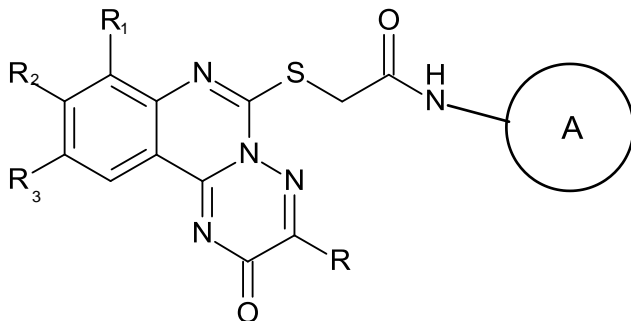
Даний винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до хімії біологічно активних сполук, і стосується застосування N-циклоалкіл- або N-циклоалкаріл-2-[(8-R₁-9-R₂-10-R₃-3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамідів як активної основи лікарських препаратів противірусної дії щодо штамів Influenza Virus типів А та В.

5 3-*R*-6-*R*¹-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они та їх заміщені були неодноразово описані в патентах України на винахід № 90982 та № 96186 (Патент України на винахід № 90982 МПК С07D 487/04 (2006.01). 3-*R*-6-*R*¹-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они та їх заміщені // С.І. Коваленко, Г.І. Степанюк, Г.Г. Берест, О.Ю. Воскобойник, Р.С. Синяк, О.А. Ходаківський, Л.І. Маринич, В.Ю. Бабій, Н.І. Черноіван (UA). - Заявл. 18.09.2009; Опубл. 10.06.2010. - Бюл. № 11; Патент України № 96186 МПК (2006.01) С07D 10 253/06, С07D 253/10, С07D 253/10, С07D 239/72. Солі (3-*R*-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл-сульфаніл)алкілкарбонових кислот, що проявляють протиішемічну, ноотропну, протисудомну та актопротекторну активність // Степанюк Г.І., Берест Г.Г., Маринич Л.І., Черноіван Н.І., Пашинська О.С., Саєнко А.В., Бабій В.Ю., Воскобойник О.Ю., Коваленко С.І., Беленічев І.Ф., Синяк Р.С. (UA). - Заявл. 19.10. 2009). Близькими за структурою до сполук, що патентуються, є *S*-заміщені 3-*R*-6-тіоксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, що містять циклоалкільні та циклоалкарільні фрагменти, які були описанні у статті Synthesis and biological activity of novel N-cycloalkyl-(cycloalkylaryl)-2-[(3-*R*-2-охо-2H-[1,2,4]triazino[2,3-с]quinazoline-6-yl)thio]acetamides/ G.G. Berest, A.Yu. Voskoboynik, S.I. Kovalenko, A.M. Antypenko, I.S. Nosulenko, A. M. Katsev, A.S. Shandrovskaaya/ European Journal of Medicinal Chemistry. - 2011. - Vol. 46, Issue 12. - P. 6066-6074. Автори зазначають, що синтезовані сполуки виявлять протиракову дію, та можуть бути використані для розробки ефективних хіміотерапевтичних препаратів.

Прототипом представленого винаходу є патент України на винахід № 89992 МПК С07D 25 235/02 (2006.01), С07D 239/91 (2006.010), А61К 31/517 (2006.01), А61Р 31/00 (2006.01) Діалкіламіноалкілбензімідазо[1,2-с]хіназоліни як противірусні агенти та індуктори інтерферону. Ляхова О.А., Погосова Ю.О., Ляхов С.А., Жолобак Н.М., Співак М.Я., Андронаті С.А. (UA). - Заявл. 04.12.2007; Опубл. 25.03.2010.- Бюл. № 6. Спільними суттєвими ознаками прототипу та винаходу, що заявляється є те, що сполуки за прототипом та винаходом являють собою противірусні агенти та можуть бути віднесені до конденсованих за ребром с похідних хіназоліну. Однак прототип, а саме діалкіламіноалкілбензімідазо[1,2-с]хіназоліни містять в своєму складі бензімідазолний, а не [1,2,4]триазинний фрагмент. Також сполуки, які є об'єктом винаходу, що заявляється нами, відмінно від прототипу, є сірковмісними сполуками та містять каркасні ароматичні фрагменти, що можуть бути визначені як фармакофорні.

35 В основу винаходу "Застосування N-циклоалкіл- або N-циклоалкаріл-2-[(8-R₁-9-R₂-10-R₃-3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамідів як активної основи лікарських препаратів противірусної дії щодо штамів Influenza Virus типів А та В поставлена задача пошуку хіміотерапевтичних засобів, спроможних інгібувати Influenza Virus типів А та В і придатних для створення на їх основі нового конкурентоспроможного противірусного препарату.

40 У відповідності з цим пропонуються нове застосування N-циклоалкіл- або N-циклоалкаріл-2-[(8-R₁-9-R₂-10-R₃-3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамідів як активної основи лікарських препаратів противірусної дії щодо штамів Influenza Virus типів А та В, формули I:



45 в яких А позначає адамантил-1, 4-(1-адамантил)феніл, 3-етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил; R позначає метил-, бензил-, фенетил-, 4-метилфеніл-, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл-, 4-трет-бутилфеніл-, 3,4-диметилфеніл-, 4-фторо-(хлоро-, бромо-)феніл-, R₁, R₂, R₃ незалежно один від одного позначають гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-.

50 Винахід ілюструється прикладами 1 отримання сполук загальної формули I

Приклад 1. Загальні методи синтезу N-(1-адамантил)-, (4-(1-адамантил)феніл)-2-(8-R₁-9-R₂-10-R₃-3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамідів (1.1-1.11)

Метод А. До 0,011 М N-(1-адамантил)-, (4-(1-адамантил)феніл)-2-хлороацетамідів в 20 мл пропанолу-2 або суміші вода-пропанол-2 (1:2) додають 0,01 М відповідного калій 8-R₁-9-R₂-10-R₃-3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-тіолату та кип'ятять 60-90 хвилин. Суміш охолоджують і вливають у воду. Осад відфільтровують, сушать і перекристалізують із суміші діоксан-вода (1:1).

Метод Б. До 1,78 г (0,011 М) N, N'-карбонілдіімідазолу в 10 мл безводного діоксану або ДМФА додають 0,01 М відповідних 2-[(8-R₁-9-R₂-10-R₃-3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]оцтових кислот та витримують при температурі 60-80 °С протягом 1 години до припинення виділення двоокису Карбону. Після цього у реакційну суміш додають 0,01 М 2-адамантиламіну або [4-(2-адамантил)феніл]аміну і кип'ятять протягом 5-6 годин. Суміш охолоджують, вливають у воду, нейтралізують до рН 6-7 хлороводневою кислотою. Осад відфільтровують, сушать і перекристалізують із суміші діоксан-вода (1:1).

N-(Адамантил-1)-2-[(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамід (1,1) Вихід: 89,2 % (Метод А), 64,3 % (Метод Б); Т.пл. 160-162 °С; ІЧ (см⁻¹): 3516, 3358, 3259, 3077, 2907, 2849, 1676, 1663, 1585, 1558, 1505, 1470, 1425, 1388, 1360, 1344, 1306, 1286, 1265, 1210, 1165, 1139, 1103, 1045, 998, 956, 885, 862, 813, 773, 687, 633, 608; ¹H-ЯМР (400 МГц) δ: 1,62 (s, 6H, H-4', 6', 10' Ad), 1,96 (s, 6H, H-2', 8', 9' Ad), 2,01 (с, 3H, H-3', 5', 7' Ad), 2,39 (с, 3H, 3-CH₃), 3,94 (с, 2H, -S-CH₂-), 7,67 (т, 1H, J=7,7 Hz, H-10), 7,74 (д, 1H, J=7,9 Hz, H-8), 7,84 (с, 1H, -NH), 7,98 (т, 1H, J=7,7 Hz, H-9), 8,46 (д, 1H, J=7,9 Hz, H-11); ¹³C-ЯМР (100 МГц) δ: 18,18 (CH₃), 29,23 (3', 5', 7' Ad), 36,49 (4', 6', 10' Ad), 36,68 (-SCH₂), 41,43 (2', 8', 9' Ad), 51,72 (1' Ad), 118,55 (11a), 126,05 (8), 126,65 (10), 127,88 (11), 136,03 (9), 144,24 (11b), 151,94 (3), 154,94 (7a), 155,16 (6), 161,02 (2), 166,17 (CONH); LC-MS, m/z=436 [M+1], 438 [M+3]; Емпірична формула: C₂₃H₂₅N₅O₂S; Вирахувано: C - 63,43; H-5,79; N-16,08; S-7,36; Знайдено: C - 63,42; H - 5,79; N-16,08; S-7,34.

N-(Адамантил-1)-2-[(3-феніл-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамід (1,2) Вихід: 91,3 % (Метод А), 77,4 % (Метод Б); Т.пл. 214-216 °С; ІЧ (см⁻¹): 3287, 3067, 2904, 2848, 1674, 1644, 1590, 1555, 1509, 1487, 1469, 1455, 1359, 1337, 1310, 1286, 1269, 1242, 1183, 1161, 1136, 1102, 1020, 988, 939, 878, 844, 811, 782, 773, 753, 688, 668, 653, 615; ¹H-ЯМР (400 МГц) δ: 1,63 (с, 6H, H-4', 6', 10' Ad), 1,97 (с, 6H, H-2', 8', 9' Ad), 2,01 (с, 3H, H-3', 5', 7' Ad), 3,99 (с, 2H, -S-CH₂-), 7,64-7,57 (м, 3H, H-3', 4', 5' 3-Ph), 7,69 (т, 1H, J=7,7 Hz, H-10), 7,76 (д, 1H, J=7,8 Hz, H-8), 7,88 (с, 1H, -NH), 8,01 (т, 1H, J=7,7 Hz, H-9), 8,28 (д, 2H, J=8,1 Hz, H-2', 6' 3-Ph), 8,49 (д, 1H, J=7,9 Hz, H-11); LC-MS, m/z=498 [M+1], 500 [M+3]; Емпірична формула: C₂₈H₂₇N₅O₂S; Вирахувано: C - 67,58; H-5,47; N-14,07; S-6,44; Знайдено: C - 67,58; H - 5,47; N-14,09; S-6,46.

N-(Адамантил-1)-2-[(3-(4-метилфеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамід (1,3) Вихід: 94,2 % (Метод А); Т.пл. 218-220 °С; ІЧ (см⁻¹): 3318, 3065, 3037, 2972, 2905, 2849, 1682, 1658, 1588, 1562, 1538, 1496, 1470, 1453, 1399, 1377, 1359, 1339, 1321, 1304, 1285, 1269, 1240, 1182, 1164, 1154, 1139, 1119, 1089, 1045, 989, 939, 876, 831, 810, 784, 770, 710, 701, 685, 653, 641, 625; ¹H-ЯМР (400 МГц) δ: 1,63 (с, 6H, H-4', 6', 10' Ad), 1,98 (с, 6H, H-2', 8', 9' Ad), 2,01 (с, 3H, H-3', 5', 7' Ad), 2,42 (с, 3H, 3-(4-CH₃Ph)), 3,99 (с, 2H, -S-CH₂-), 7,39 (д, 2H, H-3', 5' 3-(4-CH₃Ph)), 7,68 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-10), 7,82-7,74 (м., 2H, H-8, -NH), 7,98 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-9), 8,24 (д, 2H, H-2', 6' 3-(4-CH₃Ph)), 8,48 (д., 1H, J=7,9 Hz, H-11); ¹³C-ЯМР (100 МГц) δ: 21,66 (CH₃), 29,30 (3', 5', 7' Ad), 36,49 (4', 6', 10' Ad), 36,79 (-SCH₂), 41,43 (2', 8', 9' Ad), 51,74 (1' Ad), 118,25 (11a), 126,09 (8), 126,73 (10), 127,93 (11), 129,32 (1' Ph), 129,53 (2', 6' Ph), 129,78 (3', 5' Ph), 135,99 (9), 142,20 (4' Ph), 144,20 (3), 149,29 (11b), 150,80 (7a), 155,20 (6), 160,13 (2), 166,17 (CONH); Емпірична формула: C₂₉H₂₉N₅O₂S; Вирахувано: C - 68,08; H - 5,71; N-13,69; S-6,27; Знайдено: C - 69,00; H - 5,71; N-13,70; S-6,27.

N-(Адамантил-1)-2-[(3-(4-фторофеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамід (1,4) Вихід: 78,5 % (Метод А), 80,2 % (Метод Б); Т.пл. 257-259 °С; ІЧ (см⁻¹): 3358, 2905, 2888, 2846, 1745, 1675, 1660, 1587, 1562, 1547, 1511, 1492, 1465, 1408, 1357, 1338, 1317, 1297, 1267, 1230, 1183, 1171, 1157, 1135, 1099, 1072, 1015, 992, 940, 894, 840, 813, 803, 769, 714, 704, 694, 676, 669, 637, 619; ¹H ЯМР (400 МГц), δ: 1,67 (уш.с, 6H, H-4, 4', 6, 6', 10, 10' Ad), 1,99 (уш.с, 6H, H-2, 2', 8, 8', 9, 9' Ad), 2,06 (уш.с, 3H, H-3, 5, 7 Ad), 3,94 (с, 2H, S-CH₂-), 7,32 (т., J=7,7 Hz, 2H, 3-Ph H-3',5'), 7,67 (м., 2H, -NH, H-10), 7,76 (д., J=7,8 Hz, 1H, H-8), 7,94 (т., J=7,8 Hz, 1H, H-9), 8,53 (д., J=5,5 Hz, 2H, 3-Ph H-2', 6'), 8,53 (д., J=7,8 Hz, 1H, H-11); LC-MS, m/z=516 [M+1], 518 [M+3]; Емпірична формула C₂₈H₂₆FN₅O₂S; Вирахувано: C - 65,22; H-5,08; N-13,58; S-6,22; Знайдено: C - 65,20; H-5,08; N-13,55; S-6,25.

N-(Адамантил-1)-2-[(9-фторо-2-оксо-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамід (1,5) Вихід: 80,4 % (Метод А), 76,5 % (Метод Б); Т.пл. 245-247 °С; ІЧ (см⁻¹): 3309, 3080, 2905, 2850, 1673, 1649, 1591, 1566, 1556, 1512, 1479, 1443, 1346, 1317, 1283, 1259, 1213,

1193, 1165, 1129, 1102, 988, 971, 927, 881, 860, 841, 811, 753, 704, 686, 653, 625; ¹H ЯМР (400 MHz), δ: 1,67 (br.s., 6H, H-4, 4', 6, 6', 10, 10' Ad); 1,98 (уш.с, 6H, H-2, 2', 8, 8', 9, 9' Ad), 2,06 (уш.с, 3H, H-3, 5, 7 Ad), 3,93 (с, 2H, S-CH₂-), 7,82-7,21 (м., 6H, H-8, 10, 3-Ph H-3', 4', 5', -NH), 8,33 (д., J=7,1 Hz, 2H, 3-Ph H-2', 6'), 8,61 (д.д., J=7,7, 5,9 Hz, 1H, H-11); LC-MS, m/z=516 [M+1], 517 [M+2], 518 [M+3]; Емпірична формула: C₂₈H₂₆FN₅O₂S: Вирахувано: C - 65,22; H-5,08; N-13,58; S-6,22; Знайдено: C - 65,23; H - 5,08; N-13,59; S-6,20.

N-(Адамантил-1)-2-[[9-фторо-3-(4-фторофеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл]тіо]ацетамід (1,6) Вихід: 32,4 % (Метод А), 73,9 % (Метод Б); Т.пл. 282-284 °С; ІЧ (см⁻¹): 3271, 3069, 2903, 2850, 1673, 1657, 1620, 1598, 1585, 1570, 1555, 1510, 1501, 1483, 1471, 1445, 1413, 1368, 1344, 1324, 1298, 1279, 1262, 1242, 1227, 1175, 1159, 1128, 1100, 1093, 1070, 10456, 1015, 994, 973, 960, 930, 909, 869, 859, 822, 799, 761, 730, 714, 696, 678, 655, 637, 620; ¹H ЯМР (400 MHz), δ: 1,67 (уш.с, 6H, H-4, 4', 6, 6', 10, 10' Ad), 1,98 (уш.с, 6H, H-2, 2', 8, 8', 9, 9' Ad), 2,06 (уш.с, 3H, H-3, 5, 7 Ad), 3,94 (с, 2H, S-CH₂-), 7,34 (т., J=8.0 Hz, 2H, 3-Ph H-3', 5'), 7,56-7,41 (м., 2H, H-8, H-10), 7,69 (уш.с, 1H, -NH), 8,51-8,32 (м., 2H, 3-Ph H-2', 6'), 8,65-8,52 (м., 1H, H-11); Емпірична формула: C₂₈H₂₅F₂N₅O₂S: Вирахувано: C - 63,03; H - 4,72; N-13,12; S-6,01; Знайдено: C - 63,06; H - 4,72; N-13,11; S-6,00.

N-(Адамантил-1)-2-[[10-хлоро-3-(4-фторофеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл]тіо]ацетамід (1,7) Вихід: 67,3 % (Метод А); Т.пл. 294-296 °С; ІЧ (см⁻¹): 3271, 3052, 2902, 2849, 16734, 1657, 1585, 1550, 1539, 1509, 1497, 1467, 1411, 1368, 1360, 1336, 1324, 1310, 1281, 1256, 1232, 1213, 1164, 1136, 1120, 1104, 1089, 1046, 1013, 990, 954, 908, 894, 857, 830, 821, 800, 769, 744, 731, 708, 691, 671, 638, 623; ¹H ЯМР (400 MHz), δ: 1,67 (уш.с, 6H, H-4, 4', 6, 6', 10, 10' Ad), 1,98 (уш.с, 6H, H-2, 2', 8, 8', 9, 9' Ad), 2,03 (уш.с, 3H, H-3, 5, 7 Ad), 3,93 (с, 2H, S-CH₂-), 7,33 (т., J=8.4 Hz, 2H, 3-Ph H-3', 5'), 7,68 (с, 1H, -NH), 7,77 (д., J=8.6 Hz, 1H, H-9), 7,92 (д., J=8,3 Hz, 1H, H-8), 8,45 (м., 3H, H-11, 3-Ph H-2', 6'); Емпірична формула: C₂₈H₂₅ClFN₅O₂S: Вирахувано: C - 61,14; H - 4,58; N-12,73; S-5,83; Знайдено: C - 61,17; H - 4,58; N-12,72; S-5,81.

N-(4-(1-Адамантил)феніл)-2-[3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл]тіо]ацетамід (1,8) Вихід: 97,3 % (Метод А), 81,2 % (Метод Б); Т.пл. 225-227 °С; ІЧ (см⁻¹): 3251, 3184, 2897, 2845, 1655, 1583, 1558, 1503, 1466, 1449, 1433, 1405, 1393, 1361, 1332, 1315, 1286, 1259, 1220, 1206, 1190, 1163, 1131, 1101, 1046, 1016, 969, 955, 832, 807, 772, 715, 699, 685, 630, 607; ¹H-ЯМР (400 MHz) δ: 1,73 (с, 6H, H-4', 6', 10' Ad), 1,84 (с, 6H, H-2', 8', 9' Ad), 2,05 (с, 3H, H-3', 5', 7' Ad), 2,39 (с, 3H, 3-CH₃-), 4,21 (с, 2H, -S-CH₂-), 7,30 (д., 2H, J=8.5 Hz, H-3', 5' -NHC₆H₄-Ad), 7,55 (д., 2H, J=8.5 Hz, H-2', 6' -NHC₆H₄-Ad), 7,66 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-10), 7,70 (д., 1H, J=7,9 Hz, H-8), 7,95 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-9), 8,45 (д., 1H, J=7,9 Hz, H-11), 10,36 (с, 1H, -NH); LC-MS, m/z=512 [M+1], 514 [M+3]; Емпірична формула C₂₉H₂₉N₅O₂S: Вирахувано: C - 68,08; H - 5,71; N-13,69; S-6,27; Знайдено: C - 68,10; H - 5,71; N-13,70; S-6,29.

N-[4-(1-Адамантил)феніл]-2-[3-феніл-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл]тіо]ацетамід (1,9) Вихід: 94,5 % (Метод А); Т.пл. 314-318 °С; ІЧ (см⁻¹): 3349, 3047, 2982, 2899, 2849, 1678, 1657, 1596, 1587, 1564, 1546, 1519, 1498, 1486, 1470, 1444, 1407, 1380, 1341, 1331, 1311, 1287, 1263, 1246, 1237, 1187, 1171, 1138, 1100, 1076, 1033, 1017, 1002, 988, 963, 941, 895, 877, 848, 836, 810, 779, 768, 751, 706, 687, 665, 654, 636; ¹H-ЯМР (400 MHz) δ: 1,73 (с, 6H, H-4', 6', 10' Ad), 1,84 (с, 6H, H-2', 8', 9' Ad), 2,05 (с, 3H, H-3', 5', 7' Ad), 4,25 (с, 2H, -S-CH₂-), 7,31 (д., 2H, J=8.5 Hz, H-3', 5' -NHC₆H₄-Ad), 7,56 (д., 2H, J=8.5 Hz, H-2', 6' -NHC₆H₄-Ad), 7,77-7,59 (т., 5H, H-3', 4', 5' 3-Ph, H-8, 10), 7,98 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-9), 8,30 (д., 2H, J=7,3, H-2', 6' 3-Ph), 8,49 (д., 1H, J=7,9 Hz, H-11), 10,40 (с, 1H, -NH); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 396 (6,3), 395 (5,7), 348 (16,9), 347 (73,5), 346 (49,1), 345 (16,1), 339 (7,2), 316 (5,4), 307 (8,7), 302 (15,9), 301 (64,8), 269 (16,0), 268 (5,2), 258 (5,1), 254 (13,8), 253 (57,9), 252 (10,8), 246 (7,0), 245 (16,1), 244 (99,9), 243 (26,4), 240 (5,4), 228 (5,8), 227 (49,5), 226 (8,0), 218 (25,8), 217 (29,8), 216 (58,8), 213 (8,9), 212 (7,1), 211 (7,0), 210 (16,6), 197 (9,5), 196 (55,8), 195 (5,6), 189 (5,4), 188 (9,0), 186 (7,2), 185 (20,9), 184 (11,2), 183 (7,0), 182 (8,6), 180 (6,1), 179 (8,3), 178 (43,2), 170 (42,5), 161 (5,0), 160 (5,6), 159 (17,8), 158 (9,6), 157 (9,0), 156 (20,0), 155 (8,7), 154 (9,4), 153 (12,0), 152 (9,6), 148 (21,9), 145 (8,0), 144 (7,8), 143 (16,9), 142 (7,5), 141 (6,0), 135 (22,4), 134 (8,4), 133 (24,1), 132 (32,9), 131 (12,6), 130 (16,0), 129 (22,9), 128 (18,2), 127 (12,5), 119 (10,4), 118 (21,9), 117 (22,4), 116 (18,3), 115 (12,5), 106 (5,3), 105 (7,2), 104 (14,4), 103 (80,9), 101 (12,8), 95 (7,0), 94 (27,6), 93 (34,4), 92 (12,9), 90 (12,7), 89 (10,5), 86 (13,8), 79 (26,3), 77 (10,2), 75 (5,4), 67 (16,5), 66 (7,4), 65 (21,6), 64 (14,3), 63 (15,4), 56 (14,9), 55 (19,1), 53 (6,1), 47 (9,2), 43 (15,2), 41 (21,1); LC-MS, m/z=574 [M+1], 575 [M+2], 576 [M+3]; Емпірична формула: C₃₄H₃₁N₅O₂S: Вирахувано: C - 71,18; H-5,45; N-12,21; S-5,59; Знайдено: C - 71,19; H - 5,45; N-12,23; S-5,61.

N-[4-(1-Адамантил)феніл]-2-[3-(4-метилфеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[1,2,3-с]хіназолін-6-іл]тіо]ацетамід (1,10) Вихід: 99,9 % (Метод А); 84,3 % (Метод Б); Т.пл. 266-268 °С; ІЧ (см⁻¹): 3344, 2982, 2915, 2898, 2882, 2849, 1675, 1655, 1584, 1562, 1542, 1517, 1490, 1469, 1451, 1406, 1368,

1340, 1329, 1308, 1285, 1264, 1237, 1189, 1139, 1125, 1106, 1071, 1036, 1017, 989, 961, 942, 893, 875, 834, 807, 779, 768, 708, 686, 665, 643, 624; ¹H-ЯМР (400 МГц) δ: 1,73 (с., 6H, H-4', 6', 10' Ad), 1,84 (с., 6H, H-2', 8', 9' Ad), 2,05 (с., 3H, H-3', 5', 7' Ad), 2,42 (с., 3H, 3-(4-CH₃Ph)), 4,25 (с., 2H, -S-CH₂), 7,31 (д., 2H, J=8.5, H-3', 5' -NHC₆H₄-Ad), 7,41 (д., 2H, J=7,9 Hz, H-3', 5' 3-(4-CH₃Ph)), 7,56 (д., 2H, J=8.5 Hz, H-2', 6' -NHC₆H₄-Ad), 7,68 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-10), 7,74 (д., 1H, J=7,8 Hz, H-8), 7,99 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-9), 8,25 (д., 2H, J=7,9 Hz, H-2', 6' 3-(4-CH₃Ph)), 8,49 (д., 1H, J=7,9 Hz, H-11), 10,39 (с., 1H, -NH); LC-MS, m/z=588 [M+1], 590 [M+3]; Емпірична формула: C₃₅H₃₃N₅O₂S: Вирахувано: С - 71,53; Н-5,66; N-11,92; S-5,46; Знайдено: С - 71,53; Н - 5,66; N-11,92; S-5,44.

N-[4-(1-Адамантил)феніл]-2-[3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл]тіо]ацетамід (1,11) Вихід: 93,2 % (Метод А); Т.пл. 259-262 °С; ІЧ (см⁻¹): 3346, 2982, 2898, 2849, 1678, 1654, 1597, 1563, 1538, 1518, 1504, 1490, 1469, 1452, 1406, 1370, 1341, 1315, 1304, 1255, 1244, 1177, 1140, 1117, 1050, 1036, 1016, 989, 942, 879, 843, 808, 780, 769, 722, 701, 687, 665, 643, 621; ¹H-ЯМР (400 МГц) δ: 1,73 (с., 6H, H-4', 6', 10' Ad), 1,84 (с., 6H, H-2', 8', 9' Ad), 2,05 (с., 3H, H-3', 5', 7' Ad), 3,88 (с., 3H, 3-(4-CH₃OPh)), 4,25 (с., 2H, -S-CH₂-), 7,17 (д., 2H, J=8.3, H-3', 5' 3-(4-CH₃OPh)), 7,31 (д., 2H, J=8.5 Hz, H-3', 5' -NHC₆H₄-Ad), 7,56 (д., 2H, J=8.5 Hz, H-2', 6' -NHC₆H₄-Ad), 7,68 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-10), 7,74 (д., 1H, J=7,8 Hz, H-8), 7,97 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-9), 8,39 (д., 2H, J=8.3, H-2', 6' 3-(4-CH₃OPh)), 8,49 (д., 1H, J=7,9 Hz, H-11), 10,40 (с., 1H, -NH); LC-MS, m/z=604 [M+1], 607 [M+3]; Емпірична формула: C₃₅H₃₃N₅O₃S: Вирахувано: С, 69,63; Н, 5,51; N, 11,60; S, 5,31; Знайдено: С - 69,64; Н - 5,51; N-11,61; S-5,32.

Приклад 2. Загальний метод синтезу N-(3-етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-[(8-R₁-9-R₂-10-R₃-3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамідів (2.1-2.8).

До 0,011 М N-(3-етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-хлороацетаміду в 20 мл пропанолу-2 або суміші вода-пропанол-2 (1:2) додають 0,01 М відповідного калій 8-R₁-9-R₂-10-R₃-3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-тіолату та кип'яють 60-90 хвилин. Суміш охолоджують і вливають у воду. Осад відфільтровували, висушували і перекристалізували із суміші діоксан-вода (1:1).

N-(3-Етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-[3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл]тіо]ацетамід (2.1). Вихід: 84,6 %; Т.пл. 217-219 °С; ІЧ (см⁻¹): 3287, 2944, 2866, 1667, 1636, 1584, 1558, 1538, 1509, 1469, 1454, 1418, 1386, 1360, 1337, 1287, 1261, 1208, 1173, 1133, 1102, 1045, 955, 880, 856, 768, 698, 685, 630, 607; ¹H-ЯМР (400 МГц) δ: 1,48-0,94 (м., 11H, 3-CH₃CH₂-, 3-CH₃CH₂-, 5, 5', 6, 6', 7, 7' біцикло[2.2.1]гептил), 2,16-2,09 (м., 2H, H-3, 4 біцикло[2.2.1]гептил), 2,38 (с., 3H, 3-CH₃), 2,66 (м., 1H, H-1 біцикло[2.2.1]гептил), 3,50-3,39 (м., 1H, H-2 біцикло[2.2.1]гептил), 3,96 (с., 2H, -S-CH₂-), 7,66 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-10), 7,73 (т., 1H, J=7,9 Hz, H-8), 7,97 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-9), 8,05 (д., 1H, J=8.5 Hz, -NHC(O)-), 8,46 (д., 1H, J=7,9 Hz, H-11); ¹³C-NMR (100 МГц): δ: 18,17 (CH₃), 18,79 (CH₃CH₂), 20,70 (6'), 28,87 (CH₃CH₂), 30,33 (5'), 35,78 (-SCH₂), 36,33 (7'), 36,85 (1'), 38,95 (4'), 48,51 (3'), 49,37 (2'), 118,50 (11a), 125,99 (8), 126,70 (10), 127,90 (11), 135,91 (9), 144,21 (3), 151,92 (11b), 154,74 (7a), 155,16 (6), 160,98 (2), 166,39 (CONH); EI-MS, m/z (I_{rel.}, %) = 303 (7,2), 302 (45,1), 285 (31,8), 246 (7,9), 245 (24,1), 244 (100,0), 143 (16,3), 218 (5,6), 217 (17,7), 216 (51,5), 188 (4,9), 179 (6,3), 170 (7,9), 148 (12,6), 143 (7,7), 129 (7,0), 123 (5,9), 122 (9,0), 95 (24,4), 93 (14,0), 91 (5,3), 90 (8,6), 81 (11,8), 67 (20,2), 57 (8,7), 56 (9,4), 55 (12,9); LC-MS, m/z=424 [M+1], 426 [M+3]; Емпірична формула: C₂₂H₂₅N₅O₂S: Вирахувано: С - 62,39; Н-5,95; N-16,54; S-7,57; Знайдено: С - 62,40; Н - 5,95; N-16,54; S-7,58.

N-(3-Етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-[3-(4-метилфеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл]тіо]ацетамід (2.2). Вихід: 87,3 %; Т.пл. 248-250 °С; ІЧ (см⁻¹): 3285, 3078, 2950, 2868, 1668, 1633, 1589, 1562, 1549, 1501, 1468, 1454, 1391, 1372, 1335, 1308, 1270, 1239, 1183, 1135, 1104, 1019, 991, 939, 830, 782, 770, 712, 699, 684, 641, 626; ¹H-ЯМР (400 МГц) δ: 1,51-0,94 (м., 11H, 3-CH₃CH₂-, 3-CH₃CH₂-, 5, 5', 6, 6', 7, 7' біцикло[2.2.1]гептил), 2,16-2,09 (м., 2H, H-3, 4 біцикло[2.2.1]гептил), 2,42 (с., 3H, 3-(4-CH₃Ph)), 2,67 (м., 1H, H-1 біцикло[2.2.1]гептил), 3,60-3,41 (т., 1H, H-2 біцикло[2.2.1]гептил), 4,00 (с., 2H, -S-CH₂-), 7,41 (д., 2H, J=7,5 Hz, H-3, H-5 4-CH₃Ph), 7,68 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-10), 7,76 (д., 1H, J=7,9 Hz, H-8), 7,98 (т., 1H, J=7,7 Hz, H-9), 8,07 (д., 1H, J=8,5 Hz, -NHC(O)-), 8,24 (д., 2H, J=7,5 Hz, H-2, H-6 4-CH₃Ph), 8,48 (д., 1H, J=7,9 Hz, H-11); LC-MS, m/z=500 [M+1], 502 [M+3]; Емпірична формула: C₂₈H₂₉N₅O₂S: Вирахувано: С - 67,31; Н - 5,85; N-14,02; S-6,42; Знайдено: С - 67,31; Н - 5,85; N-14,02; S-6,42.

N-(3-Етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-[3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл]тіо]ацетамід (2.3). Вихід: 89,6 %; Т.пл. 230-233 °С; ІЧ (см⁻¹): 3274, 3067, 2945, 2866, 1668, 1643, 1590, 1563, 1545, 1500, 1469, 1454, 1421, 1372, 1340, 1317, 1306, 1288, 1272, 1259, 1238, 1174, 1137, 1105, 1049, 1016, 989, 965, 940, 878, 840, 810, 766, 723, 700, 684, 641, 622; ¹H-ЯМР (400 МГц) δ: 1,47-0,92 (м., 11H, 3-CH₃CH₂-, 3-CH₃CH₂-, 5, 5', 6, 6', 7, 7' біцикло[2.2.1]гептил), 2,16-2,11 (м., 2H, H-3, 4 біцикло[2.2.1]гептил), 2,60 (м., 1H, H-1 біцикло[2.2.1]гептил), 3,55-3,43 (м., 1H, H-2' біцикло[2.2.1]гептил), 3,87 (с., 3H, 3-(4-CH₃OPh)), 4,00

(с, 2Н, -S-CH₂-), 7,16 (д., 2Н, J=7,9 Hz, Н-3, Н-5 4-CH₃OPh), 7,68 (т., 1Н, J=7,7 Hz, Н-10), 7,76 (д., 1Н, J=7,9 Hz, Н-8), 7,98 (т., 1Н, J=7,7 Hz, Н-9), 8,08 (д., 1Н, J=8,5 Hz, -NHC(O)-), 8,37 (д., 2Н, J=7,9 Hz, Н-2, Н-6 4-CH₃OPh), 8,48 (д., 1Н, J=7,9 Hz, Н-11); LC-MS, m/z=516 [M+1], 518 [M+3]; Емпірична формула: C₂₈H₂₉N₅O₃S: Вирахувано: С, 65,22; Н, 5,67; N, 13,58; S, 6,22; Знайдено: С - 65,24; Н - 5,67; N-13,56; S-6,20.

N-(3-Етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-[9-фторо-3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамід (2.4). Вихід: 88,2 %; Т.пл. 272-274 °С; ІЧ (см⁻¹): 3289, 3072, 2954, 2869, 1667, 1634, 1591, 1564, 1546, 1502, 1477, 1455, 1443, 1422, 1392, 1350, 1323, 1285, 1259, 1217, 1176, 1164, 1131, 1104, 1071, 1023, 992, 974, 926, 872, 841, 808, 779, 766, 723, 694, 681, 641, 619; ¹Н ЯМР (400 МГц), δ: 1,74-0,64 (м., 11Н, 3-CH₃CH₂-, 3-CH₃CH₂-, 5, 5', 6, 6', 7, 7' біцикло[2.2.1]гептил), 2,12 (м., 1Н, Н-3 біцикло[2.2.1]гептил), 2,18 (м., 1Н, Н-4 біцикло[2.2.1]гептил), 2,69 (м., 1Н, Н-1 біцикло[2.2.1]гептил), 3,46 (с, 1Н, Н-2 bicyclo[2.2.1] heptyl), 3,91 (с, 3Н, О-CH₃), 3,94 (с, 2Н, S-CH₂-), 7,08 (д., J=8,4 Hz, 2Н, 3-Ph Н-3', 5'), 7,51-7,42 (м., 1Н, Н-10), 8,17 (с, 1Н, Н-8), 8,41 (д., J=8,2 Hz, 2Н, 3-Ph Н-2', 6'), 8,66-8,52 (м., 1Н, Н-11); LC-MS, m/z=534 [M+1], 535 [M+2], 536 [M+3]; Емпірична формула: C₂₈H₂₈FN₅O₃S: Вирахувано: С - 63,02; Н - 5,29; N-13,12; S-6,01; Знайдено: С - 63,05; Н - 5,29; N-13,10; S-6,03.

N-(3-Етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-[9-фторо-3-(4-фторофеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамід (2.5). Вихід: 42,7 %; Т.пл. 264-266 °С; ІЧ (см⁻¹): 3270, 3073, 2954, 2871, 1672, 1644, 1586, 1555, 1510, 1498, 1483, 1445, 1412, 1375, 1347, 1321, 1297, 1279, 1262, 1229, 1159, 1132, 1101, 1070, 1015, 995, 973, 929, 869, 858, 847, 823, 761, 715, 696, 679, 657, 637, 621; ¹Н ЯМР (400 МГц), δ: 1,66-0,64 (м., 14Н, 3-CH₃CH₂-, 3-CH₃CH₂-, Н-1, 3, 4, 5, 5', 6, 6', 7, 7' біцикло[2.2.1]гептил), 3,67-3,40 (м., 1Н, Н-2 біцикло[2.2.1]гептил), 3,95 (с, 2Н, S-CH₂-), 7,33 (т., J=8,9 Hz, 2Н, 3-Ph Н-3', 5'), 7,57-7,42 (м., 2Н, Н-8,10), 8,18 (с 1Н, NH), 8,52-8,39 (м., 2Н, 3-Ph Н-2', 6'), 8,61 (д.д., J=10,6, 5,4 Hz, 1Н, Н-11); LC-MS, m/z=522 [M+1], 524 [M+3]; Емпірична формула: C₂₇H₂₅F₂N₅O₂S: Вирахувано: С - 62,17; Н - 4,83; N-13,43; S-6,15; Знайдено: С - 62,19; Н - 4,83; N-13,45; S-6,14.

N-(3-Етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-[9-бромо-3-(4-фторофеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамід (2.6). Вихід: 78,79 %; Т.пл. 264-266 °С; ІЧ (см⁻¹): 3275, 3072, 2949, 2868, 1670, 1639, 1583, 1556, 1498, 1458, 1424, 1411, 1392, 1373, 1339, 1312, 1296, 1270, 1237, 1179, 1161, 1149, 1103, 1075, 1060, 991, 968, 939, 895, 845, 820, 765, 715, 681, 647, 615; ¹Н ЯМР (400 МГц), δ: 1,66-0,78 (м., 12Н, 3-CH₃CH₂-, 3-CH₃CH₂-, Н-3, 5, 5', 6, 6', 7, 7' біцикло[2.2.1]гептил), 2,25-2,03 (м., 2Н, Н-1, 4 біцикло[2.2.1]гептил), 3,61-3,42 (м., 1Н, Н-2 біцикло[2.2.1]гептил), 4,04-3,81 (м., 2Н, S-CH₂-), 7,32 (т, J7,6 Hz, 2Н, 3-Ph Н-3', 5'), 7,77 (д., J=7,6 Hz, 1Н, Н-10), 8,07-7,82 (м., 2Н, Н-8, NH), 8,53-8,34 (м., 3Н, Н-11, 3-Ph Н-2', 6'); LC-MS, m/z=582 [M+0], 586 [M+4]; Емпірична формула: C₂₇H₂₅BrFN₅O₂S: Вирахувано: С, 55,67; Н - 4,33; N-12,02; S, 5,50; Знайдено: С - 55,69; Н - 4,33; N-12,00; S-5,53.

N-(3-Етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-[10-бромо-3-(4-фторофеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамід (2.7). Вихід: 66,7 %; Т.пл. 264-266 °С; ІЧ (см⁻¹): 3278, 2952, 2868, 1668, 1644, 1588, 1556, 1496, 1466, 1412, 1377, 1336, 1283, 1261, 1236, 1218, 1175, 1161, 1139, 1121, 1103, 1077, 1064, 1015, 991, 952, 896, 845, 773, 730, 717, 691, 669, 656, 635, 624; ¹Н ЯМР (400 МГц), δ: 1,67-0,59 (т., 12Н, 3-CH₃CH₂-, 3-CH₃CH₂-, Н-3, 5, 5', 6, 6', 7, 7' біцикло[2.2.1]гептил), 2,29-1,98 (м., 2Н, Н-1, 4 біцикло[2.2.1]гептил), 3,61-3,32 (м., 1Н, Н-2 біцикло[2.2.1]гептил), 3,96 (с, 2Н, S-CH₂-), 7,34 (т., J=8,5 Hz, 2Н, 3-Ph Н-3', 5'), 7,70 (д., J=6,4 Hz, 1Н, Н-9), 8,11-7,96 (м, 2Н, Н-8, NH), 8,43 (д., J=6,5 Hz, 2Н, 3-Ph Н-2', 6'), 8,58 (с, 1Н, Н-11); LC-MS, m/z=582 [M+0], 586 [M+4]; Емпірична формула: C₂₇H₂₅BrFN₅O₂S: Вирахувано: С - 55,67; Н - 4,33; N-12,02; S-5,50; Знайдено: С - 55,69; Н - 4,33; N-12,00; S-5,51.

N-(3-Етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)-2-[10-йодо-3-(4-фторофеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамід (2.8). Вихід: 80,4 %; Т.пл. 272-274 °С; ІЧ (см⁻¹): 3274, 3080, 2946, 2866, 1667, 1641, 1585, 1555, 1495, 1462, 1410, 1374, 1331, 1280, 1261, 1234, 1216, 1158, 1138, 1101, 1074, 1013, 988, 946, 843, 771, 717, 688, 646, 633, 622; ¹Н ЯМР (400 МГц), δ: 1,58-0,82 (м., 12Н, 3-CH₃CH₂-, 3-CH₃CH₂-, Н-3, 5, 5', 6, 6', 7, 7' біцикло[2.2.1]гептил), 2,28-2,00 (м., 2Н, Н-1, 4 біцикло[2.2.1]гептил), 3,63-3,33 (м., 1Н, Н-2 біцикло[2.2.1]гептил), 3,95 (с, 2Н, S-CH₂-), 7,33 (т., J=8,1 Hz, 2Н, 3-Ph Н-3', 5'), 7,55 (д.д., J=8,3, 1,8 Hz, 1Н, Н-8), 8,08-7,85 (м., 1Н, NH), 8,18 (д., J=8,2 Hz, 1Н, Н-9), 8,46 (т, J=5,6 Hz, 2Н, 3-Ph Н-2', 6'), 8,79 (с, 1Н, Н-11); LC-MS, m/z=630 [M+1], 632 [M+3]; Емпірична формула: C₂₇H₂₅FIN₅O₂S: Вирахувано: С - 51,52; Н-4,00; N-11,13; S-5,09; Знайдено: С - 51,55; Н - 4,00; N-11,10; S-5,08.

Противірусна активність синтезованих сполук 1.1-1.11 та 2.1-2.18 ілюструється прикладом 3.

Приклад 3. Первинна оцінка противірусної активності проводилася на штаммах респіраторних вірусів (Flu A Н₁Н₁/California/07/2009/MDCK, Flu A Н₃Н₂/Perth/16/2009/MDCK, Flu A Н₅Н₁/Vietnam/1203/2004H/MDCK, Flu B/Florida/4/2006/MDCK) згідно з протоколом програми

Antimicrobial Acquisition and Coordinating. Результати по кожній тестованій сполуці представлені у вигляді вірус-інгібуючих концентрацій: 50 % ефективна концентрація (EC_{50}), 90 % ефективна концентрація (EC_{90}) та 50 % клітинно-інгібуюча концентрація (CC_{50}). Також був розрахований загальний індекс селективності (SI_{50}) як відношення (EC_{50})/(CC_{50}). У випадку, коли значення SI_{50} дорівнювало 3 або вище, проводилося підтверджуюче тестування.

Інгібування патологічного впливу вірусу на клітину (V-тест)

Вказаний тест проводився на 96-лункових плоскодонних планшетах та був використаний для попереднього (первинного) вивчення протівірусної активності. В даному тесті чотири розведення кожної тестованої сполуки (1000, 100, 10, 1 $\mu\text{g/mL}$) було додано в три лунки, що містять моношар клітин, протягом 5 хвилин. На наступній стадії на планшету був перенесений вірус, планшети були запечатані та інкубувались при 37 °C (від 72 до 120 годин). Патологічний вплив вірусу на клітину визначався мікроскопічно паралельно з контрольним дослідом (от 3 до 4 визначень). Дія препаратів з відомою протівірусною дією визначалась паралельно з кожним тестуванням нових сполук. Результати були виражені у вигляді 50 % ефективної концентрації (EC_{50}).

Як сполука порівняння використовувався Рибавірин (1-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамід), лікарський препарат з вираженою протівірусною дією.

Підвищення захвату барвника Нейтрального червоного (NR-тест).

Вказаний тест проводився для підтвердження даних по тесту на інгібування патологічного впливу вірусу на клітину (CPE). При виконанні випробування використовувалась та сама планшета, в якій проводився попередній тест. Коли барвник нейтральний червоний додавали до лунки, непошкоджені вірусом клітини поглинали більшу частину барвника. Дані вимірювались автоматичним "ридером". Результати були виражені у вигляді 50 % ефективної концентрації (EC_{50}).

Випробування на зменшення виходу вірусних часток. (VYR-тест)

Сполуки, що були ідентифіковані як активні за результатами тестів на інгібування патологічного впливу вірусу на клітину та поглинання барвника, були досліджені на здатність зменшувати вихід вірусних часток шляхом дослідження заморожених та відталих елюатів з кожної лунки на титр вірусів (вміст вірусів) методом серійних розведень на моношарах чутливих клітин. Виявлення патологічного впливу вірусу на клітину є ознакою присутності вірусів. Так, як і у попередніх тестах, дія препаратів з відомою протівірусною дією визначалась паралельно з кожним тестуванням сполук, що досліджувалися. 90 % ефективна концентрація (EC_{90}) являє собою кількість сполуки, що пригнічує вихід вірусу на 1 \log_{10} , була одержана за результатами цього випробування. Середні значення основних параметрів протівірусної активності деяких сполук по відношенню до вірусу Influenza Virus типів А та В наведено у таблицях 1-4. Встановлено, що зазначена група сполук проявляє вірус-інгібуючу активність.

Як сполука порівняння використовувався Рибавірин (1-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамід), лікарський препарат з вираженою протівірусною дією.

Таблиця 1

Чутливість штаму вірусу Flu A H₃N₂ до синтезованих сполук

Сполуки	Концентрація ($\mu\text{g/mL}$)	Метод*	Вірус	EC_{50}	EC_{90}	CC_{50}	SI_{50}
1.2	0,1-100	PV	Flu A H ₃ N ₂	3,2	-	>100	>31
	0,1-100	PNR	Flu A H ₃ N ₂	4,1	-	>100	>24
	0,032-100	SV	Flu A H ₃ N ₂	6,5	-	>100	>15
	0,032-100	SNR	Flu A H ₃ N ₂	12	-	>100	>8,3
	0,032-100	TNR	Flu A H ₃ N ₂	12	-	>100	>8,3
	0,032-100	TVYR/NR	Flu A H ₃ N ₂	-	45	>100	-
1.3	0,1-100	PV	Flu A H ₃ N ₂	32	-	>100	>3,1
	0,1-100	PNR	Flu A H ₃ N ₂	27	-	>100	>3,7
1.10	0,1-100	PV	Flu A H ₃ N ₂	60	-	>100	>1,7
	0,1-100	PNR	Flu A H ₃ N ₂	65	-	>100	>1,5
2.1	0,1-100	PV	Flu A H ₃ N ₂	32	-	32	1
	0,1-100	PNR	Flu A H ₃ N ₂	33	-	>100	>3
	0,1-100	PNR	FluAH ₃ N ₂	31	-	>100	>3,2

2.3	0,1-100	PV	Flu A H ₃ N ₂	4,2	-	>100	>24
	0,1-100	PNR	Flu A H ₃ N ₂	3,1	-	43	14
	0,032-100	SV	Flu A H ₃ N ₂	18	-	52	2,9
	0,032-100	SNR	Flu A H ₃ N ₂	25	-	88	3,5
Рибавірин	0,1-100	PV	Flu A H ₃ N ₂	12	-	>100	>8,3
	0,1-100	PNR	Flu A H ₃ N ₂	11	-	>100	>9,1
	0,032-100	SV	Flu A H ₃ N ₂	5,5	-	>100	>18
	0,032-100	SNR	Flu A H ₃ N ₂	7,1	-	>100	>14
	0,032-100	TNR	Flu A H ₃ N ₂	7,1	-	>100	>14
	0,032-100	TVYR/NR	Flu A H ₃ N ₂	-	2,3	>100	-

Примітка: * - PV - первинний візуальний тест, PNR - первинний тест підвищення захвату барвника Нейтрального червоного, SV - вторинний візуальний тест, SNR - вторинний тест підвищення захвату барвника Нейтрального червоного, TNR - третинний тест підвищення захвату барвника Нейтрального червоного, TVYR/NR - третинний тест на зменшення виходу вірусних часток.

Таблиця 2

Чутливість штаму вірусу Flu A H₅N₁ до синтезованих сполук

Сполуки	Концентрація (µg/mL)	Метод	Вірус	EC ₅₀	EC ₉₀	CC ₅₀	SI ₅₀
1.2	0,1-100	PV	Flu A H ₅ N ₁	3,6	-	>100	>18
	0,1-100	PNR	Flu A H ₅ N ₁	3,3	-	>100	>30
	0,032-100	PV	Flu A H ₅ N ₁	4,3	-	>100	>47
	0,032-100	PNR	Flu A H ₅ N ₁	9,7	-	>100	>21
	0,064-200	SV	Flu A H ₅ N ₁	4,1	-	>100	>49
	0,064-200	SNR	Flu A H ₅ N ₁	5,5	-	>100	>36
	0,064-200	TNR	Flu A H ₅ N ₁	5,5	-	>100	>36
	0,064-200	TVYR/NR	Flu A H ₅ N ₁	-	18	>100	-
Рибавірин	0,1-100	PV	Flu A H ₅ N ₁	3,2	-	>100	>31
	0,1-100	PNR	Flu A H ₅ N ₁	3,2	-	>100	>31
	0,032-100	PV	Flu A H ₅ N ₁	6,5	-	>100	>15
	0,032-100	PNR	Flu A H ₅ N ₁	5,7	-	>100	>18
	0,064-200	SV	Flu A H ₅ N ₁	0,68	-	>100	>150
	0,064-200	SNR	Flu A H ₅ N ₁	1,7	-	>100	>59
	0,064-200	TNR	Flu A H ₅ N ₁	1,7	-	>100	>59
	0,064-200	TVYR/NR	Flu A H ₅ N ₁	-	2,8	>100	-

Примітка: * - PV - первинний візуальний тест, PNR - первинний тест підвищення захвату барвника Нейтрального червоного, SV - вторинний візуальний тест, SNR - вторинний тест підвищення захвату барвника Нейтрального червоного, TNR - третинний тест підвищення захвату барвника Нейтрального червоного, TVYR/NR - третинний тест на зменшення виходу вірусних часток.

Таблиця 3

Чутливість штаму вірусу Flu A H₁N₁ до синтезованих сполук

Сполуки	Концентрація (µg/mL)	Метод	Вірус	EC ₅₀	EC ₉₀	CC ₅₀	SI ₅₀
1.2	0,1-100	PV	Flu A H ₁ N ₁	3,2	-	>100	>31
	0,1-100	PNR	Flu A H ₁ N ₁	3	-	>100	>33
	0,032-100	PV	Flu A H ₁ N ₁	25	-	>100	>4
	0,032-100	PNR	Flu A H ₁ N ₁	6,8	-	32	4,7
	0,064-200	SV	Flu A H ₁ N ₁	8,5	-	>100	>24
	0,064-200	SNR	Flu A H ₁ N ₁	5,7	-	>200	>35
	0,064-200	TNR	Flu A H ₁ N ₁	5,7	-	>200	>35

	0,064-200	TVYR/NR	Flu A H1N1	-	77	>200	-
Рибавірін	0,1-100	PV	Flu A H ₁ N ₁	3,2	-	>100	>31
	0,1-100	PNR	Flu A H ₁ N ₁	4,9	-	>100	>20
	0,032-100	PV	Flu A H ₁ N ₁	5,7	-	>100	>18
	0,032-100	PNR	Flu A H ₁ N ₁	5,9	-	>100	>17
	0,064-200	SV	Flu A H ₁ N ₁	6,2	-	>100	>16
	0,064-200	SNR	Flu A H ₁ N ₁	6,2	-	>100	>16
	0,064-200	TNR	Flu A H1N1	6,2	-	>100	>16
	0,064-200	TVYR/NR	FluA H1N1	-	4,9	>100	-

Примітка: * - PV - первинний візуальний тест, PNR - первинний тест підвищення захвату барвника Нейтрального червоного, SV - вторинний візуальний тест, SNR - вторинний тест підвищення захвату барвника Нейтрального червоного, TNR - третинний тест підвищення захвату барвника Нейтрального червоного, TVYR/NR - третинний тест на зменшення виходу вірусних часток.

Таблиця 4

Чутливість штаму вірусу Flu B до синтезованих сполук

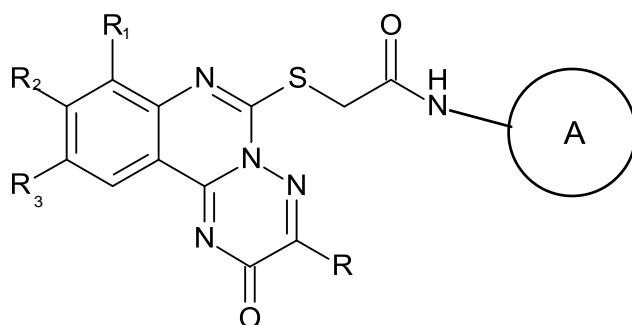
Сполуки	Концентрація (µg/mL)	Метод	Вірус	EC ₅₀	EC ₉₀	CC ₅₀	SI ₅₀
1.1	0,1-100	PV	Flu B	3,2	-	3,2	1
	0,1-100	PNR	Flu B	3	-	3,7	1,2
1.9	0,1-100	PV	Flu B	32	-	32	1
	0,1-100	PNR	Flu B	>33	-	33	0
1.11	0,1-100	PV	Flu B	>24	-	24	0
	0,1-100	PNR	Flu B	28	-	35	1,3
2.2	0,1-100	PV	Flu B	32	-	32	1
	0,1-100	PNR	Flu B	23	-	27	1,3
2.3	0,1-100	PV	Flu B	32	-	32	1
	0,1-100	PNR	Flu B	30	-	34	1,1
Рибавірін	0,32-320	PV	Flu B	10	-	>320	>32
	0,32-320	PNR	Flu B	9,3	-	>320	>34

Примітка: * - PV - первинний візуальний тест, PNR - первинний тест підвищення захвату барвника Нейтрального червоного, SV - вторинний візуальний тест, SNR - вторинний тест підвищення захвату барвника Нейтрального червоного, TNR - третинний тест підвищення захвату барвника Нейтрального червоного, TVYR/NR - третинний тест на зменшення виходу вірусних часток.

5 Проведенні дослідження вказують на високу противірусну активність окремих синтезованих сполук по відношенню до штамів вірусу грипу, що дозволяє стверджувати про можливість їх застосування при створенні нових лікарських препаратів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10 Застосування N-циклоалкіл- або N-циклоалкаріл-2-[(8-R₁-9-R₂-10-R₃-3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамідів як активної основи лікарських препаратів противірусної дії щодо штамів Influenza Virus типів A та B формули I:



- 5 в яких А позначає адамантил-1, 4-(1-адамантил)феніл, 3-етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ил; R позначає метил-, бензил-, фенетил-, 4-метилфеніл-, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл-, 4-трет-бутилфеніл-, 3,4-диметилфеніл-, 4-фторо-(хлоро-, бромо-)феніл-, R₁, R₂, R₃ незалежно один від одного позначають гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601