



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109014** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|--|---|
| <p>(21) Номер заявки: u 2016 01006</p> <p>(22) Дата подання заявки: 08.02.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.08.2016</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2016, Бюл.№ 15</p> | <p>(72) Винахідник(и): Воскобойнік Олексій Юрійович (UA), Коваленко Сергій Іванович (UA), Беленічев Ігор Федорович (UA), Берест Галина Григорівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA)</p> |
|--|---|

(54) ЗАСТОСУВАННЯ S-ЗАМІЩЕНИХ 3-R-6-ТІОКСО-6,7-ДИГІДРО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ ЯК АКТИВНОЇ ОСНОВИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З КАРДІОПРОТЕКТОРНОЮ, ПРОТИШЕМІЧНОЮ І АНТИОКСИДАНТНОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Використання S-заміщених 3-R-6-тіоксо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів як активної основи лікарських препаратів з кардіопротекторною, протишемічною та антиоксидантною дією.

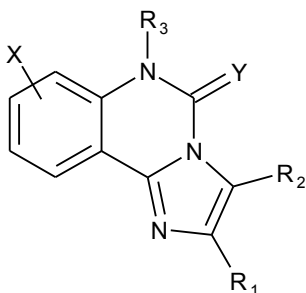
UA 109014 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до хімії біологічно активних сполук, та може мати прикладне значення в галузі медичної хімії, фармації, фармакології та медицини для розробки нових лікарських засобів і стосується використання S-заміщених 3-R-6-тіооксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів як активних інгредієнтів лікарських засобів з кардіопротекторною, протиішемічною і антиоксидантною активністю.

Ішемічна хвороба серця (ІБС) - одна з основних причин інвалідизації і смертності серед працездатного населення в структурі серцево-судинних захворювань. Основним патофізіологічним механізмом ІБС є порушення рівноваги між рівнем коронарного кровотоку і потребою міокарда в кисні внаслідок атеросклерозного процесу в коронарних артеріях. До фармакологічних агентів, поліпшуючих метаболізм міокарда у момент ішемії і в післяішемічний період на рівні клітини та позитивно впливають на гемодинаміку, належать кардіопротектори. До кардіопротекторів належать засоби, ефект яких обумовлений як місцевою (стабілізація мембран, вплив на обмін речовин в кардіоцітах, судинорозширюючий ефект), так і центральною (регуляція судинного тонуусу через ЦНС) дії. Серед них знаходяться застосування селективні блокатори кальцієвих каналів, β-адреноблокатори, інгібітори Na⁺/H⁺-каналів, антиоксидантні, анаболічні та антиаритмічні засоби, препарати що впливають на енергетичні процеси, антигіпертензивні засоби різноманітного механізму дії (діуретики, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи ендотеліну), змінюючі реологічні властивості крові (інгібітори агрегації тромбоцитів, антикоагулянти) тощо.

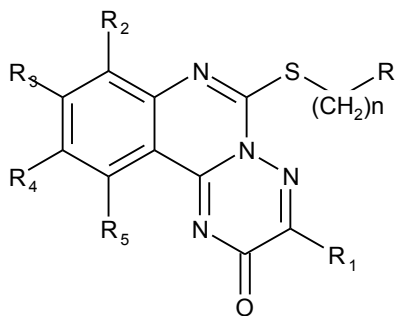
Важливо відмітити, експериментальні і клінічні дослідження останніх років показали, що ефективними при лікуванні ІБС виявилися інгібітори ліполізу, мембранної карнітин-пальмітол-трансферази, неселективні інгібітори β-окислення жирних кислот, антагоністи опіатних рецепторів та тощо. Саме тому, пошук нових речовин з кардіопротекторними властивостями серед нових невідомих класів сполук, які б позитивно впливали на метаболізм міокарда у момент ішемії і в після ішемічний період на рівні клітини та проявляли захисну дію на міокард, є пріоритетним завданням сучасної фармакології.

Найбільш близькими до сполук, що заявляються, є заміщені імідазо[1,2-с]хіназоліни формули 1, які можуть застосовуватися у лікуванні гострих серцевих захворювань, профілактичному лікуванні стенокардії, після інфарктної терапії, облітеруючому артриті тощо [Pat. US 5,128,338 A61K 31/505, C07D 487/04. Imidazo[1,2-c]quinnazolines compounds / Jean-Jacques Bourguignon, Camille-Gerges Wermuth, Jean-Francois Renaud de la Faverie, Catherine Thollon, Alain Lombert (France); Adir et Compagnie, Courbevoie, Francen; Заявл. 08.03.1991; Опубл. 07.07.1992].



Спільною суттєвою ознакою найближчого аналога та корисної моделі, що заявляється, є те, що сполуки за найближчим аналогом та корисною моделлю належать до анельованих похідних хіназоліну. Проте, найближчий аналог, а саме імідазо[1,2-с]хіназолін (формула 1), по-перше, належить до інших гетероциклічних систем, по-друге, не містить у своїй структурі ω-діалкіламіно(гетероцикліл-)алкіл]тіольного замісника.

Виходячи із зазначеного, основою корисної моделі є S-заміщені 3-R-6-тіооксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-они, формули II, що проявляють кардіопротекторну, протиішемічну і антиоксидантну активність та можуть бути використані для створення нових лікарських препаратів:



в яких R позначає аміно-, алкіламіно, діалкіламіно, піролідин, піперидин, морфолін; n означає 2, 3 та 4; R₁ означає метил-, бензил-, фенетил-, 4-метилфеніл-, 4-етил феніл, 4-ізопропіл феніл-, 4-трет-бутилфеніл-, 3,4-диметилфеніл-, 4-метоксифеніл-, 4-фторофеніл-, R₂ означає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, R₃ означає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, R₄ означає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, R₅ означає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-.

Приклад 1. Загальний метод синтезу S-заміщених 3-R-6-тіооксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів.

Метод А. До суспензії 0,01 М калієвих солей 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (I) в 20 мл суміші пропанол-2-вода (5:1) або пропанолу-2 додають 0,17 мл (0,01 М) триетиламіну та 0,01 М гідрохлоридів (2-хлороалкіл)-N, N-діалкіламінів або гідрохлоридів 1-(2-хлороалкіл)гетероциклів та кип'ятять протягом 30-90 хв. Розчин охолоджують, вливають у воду, утворені сполуки III екстрагують хлороформом, хлороформ видаляють. Утворені осаді сполук кристалізують із етанолу. Сушать.

Метод Б. До суспензії 0,01 М 6-[(ω-галогеноалкіл)тіо]-3-R-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (II) в 20 мл етанолу або пропанолу-2 додають 0,03-0,04 М гетероциклів (піролідин, піперидин, морфолін), 0,01 М калію йодиду та кип'ятять протягом 10 годин. Охолоджують, вливають у воду, сполуки III екстрагують хлороформом. Хлороформ видаляють. Утворені осаді сполук III кристалізують із етанолу. Сушать.

6-[(2-Піролідин-1-ілетил)тіо]-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIa). Вихід: 70,6 % (метод А), 30,6 % (метод Б), Т. пл. 172-174 °С; ІЧ (см⁻¹): 2955, 2930, 2874, 2798, 1730, 1662, 1587, 1564, 1550, 1504, 1485, 1469, 1455, 1372, 1341, 1309, 1285, 1266, 1244, 1232, 1180, 1138, 1110, 1078, 1031, 1002, 987, 939, 903, 880, 852, 810, 788, 778, 750, 686, 654, 623; ¹H-ЯМР (500 МГц): δ=1,70 (quin, 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂), 2,49 (quin, 4H, N(CH₂)₂), 2,67 (t, 2H, J=6,9, -S-CH₂-CH₂-), 3,41 (t, 2H, J=6,9, -S-CH₂-), 7,65-7,57 (m, 3H, H-3',4',5' Ph), 7,64 (t, 1H, J=7,3, H-10), 7,73 (d, 1H, J=7,9, H-8), 7,96 (t, 1H, J=7,3, H-9), 8,24 (d, 2H, J=7,3, H-2',6' Ph), 8,44 (d, 1H, J=7,9, H-11); LC-MS, m/z=404 [M+1], 406 [M+3]; Емпірична формула C₂₂H₂₁N₅OS; вираховано: С, 65,49; Н, 5,75; N, 17,36; S, 7,95; знайдено: С, 65,49; Н, 5,75; N, 17,36; S, 7,95.

6-[(2-Піперидин-1-ілетил)тіо]-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIб). Вихід: 74,3 %; (метод А), 34,3 % (метод Б), Т. пл. 150-153 °С; ІЧ (см⁻¹): 3055, 2955, 2929, 2850, 2800, 2777, 2754, 2737, 2690, 2667, 2354, 1759, 1729, 1651, 1610, 1583, 1547, 1496, 1483, 1465, 1453, 1444, 1377, 1339, 1322, 1307, 1277, 1258, 1239, 1212, 1182, 1165, 1146, 1135, 1124, 1105, 1079, 1042, 1031, 1021, 1000, 986, 957, 940, 909, 892, 876, 849, 813, 788, 779, 769, 750, 706, 688, 652, 613; ¹H-ЯМР (500 МГц): δ=1,40 (quin, 2H, -N(CH₂CH₂)₂CH₂-), 1,53 (quin, 4H, -N(CH₂CH₂)₂CH₂), 2,48 (t, 4H, -N(CH₂CH₂)₂CH₂), 2,69 (t, 2H, J=6,8, -S-CH₂-CH₂-), 3,37 (t, 2H, J=6,8, -S-CH₂-), 7,66-7,56 (m, 4H, H-3', 4', 5' Ph, H-10), 7,70 (d, 1H, J=7,9, H-8), 7,94 (t, 1H, J=7,7, H-9), 8,25 (d, 2H, J=7,3, 2', 6' Ph), 8,44 (d, 1H, J=7,9, H-11); ¹³C-ЯМР (100 МГц): δ=24,53 (CH₂(CH₂CH₂)₂N-), 26,04 (CH₂(CH₂CH₂)₂N-), 28,70 (-S-CH₂-), 54,27 (-S-CH₂-CH₂-), 57,29 (CH₂(CH₂CH₂)₂N-), 118,07 (8), 107,35 (11a), 126,04(10), 127,87(11), 129,89 (3', 5' Ph), 129,81 (2', 6' Ph), 131,94 (4' Ph, 11), 132,15 (1' Ph), 136,02 (9), 144,24 (3), 149,56 (11b), 151,02 (7a), 155,49 (2), 160,00 (6); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 170 (5,6), 112 (12,2), 111 (100,0), 103 (10,5), 99 (12,1), 98 (68,8), 96 (21,3), 83 (9,8), 76 (5,5), 70 (8,5), 69 (7,8), 56 (8,2), 55 (14,7), 44 (5,6), 42 (8,4), 41 (8,0); LC-MS, m/z=418 [M+1], 420 [M+3]; Емпірична формула C₂₃H₂₅N₅OS; вираховано: С, 66,16; Н, 5,55; N, 16,77; S, 7,68; знайдено: С, 66,18; Н, 5,57; N, 16,79; S, 7,69.

6-[(2-Морфолін-4-ілетил)тіо]-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (IIIв). Вихід: 56,0 % (метод А), 36,0 % (метод Б), Т. пл. 212-214 °С; ІЧ (см⁻¹): 3070, 2956, 2922, 2855, 2800, 2763, 2737, 2700, 2661, 1727, 1662, 1614, 1582, 1551, 1504, 1482, 1468, 1454, 1376, 1337, 1281, 1258, 1194, 1134, 1115, 1070, 1057, 1041, 1002, 953, 918, 894, 867, 852, 811, 771, 750, 702, 682,

- 665, 629, 613; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta=1.17$ (quin, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2,75 (t, 2H, $J=6.8$, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 3,09 (quin, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,61 (t, 2H, $J=6.8$, $-\text{S-CH}_2$), 7,62-7,54 (m, 4H, H-3', 4', 5' Ph, H-10), 7,78 (d, 1H, $J=7.9$, H-8), 7,97 (t, 1H, $J=7.7$, H-9), 8,33 (d, 2H, $J=7.3$, 2', 6' Ph), 8,49 (d, 1H, $J=7.9$, H-11); LC-MS, $m/z=420$ [M+1], 422 [M+3]; Емпірична формула $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$; вираховано: С, 62,99; Н, 5,05; N, 16,69; S, 7,64; знайдено: С, 62,99; Н, 5,05; N, 16,69; S, 7,64.
- 5 6-[(3-Піролідин-1-ілпропіл)тіо]-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIг). Вихід: 33,9 % (метод Б), Т. пл. 146-148 °С; ІЧ (cm^{-1}): 3056, 2998, 2950, 2929, 2865, 2662, 2563, 2479, 2352, 2318, 1730, 1665, 1586, 1563, 1553, 1504, 1487, 1469, 1443, 1371, 1341, 1312, 1283, 1266, 1242, 1187, 1156, 1135, 1104, 1080, 1022, 1002, 988, 941, 850, 812, 779, 751, 689, 668, 654, 623; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta=2,03$ (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 2,33 (m, 2H, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 2,99 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 3,31 (m, 2H, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 3,58 (m, 2H, $-\text{S-CH}_2-$), 7,60-7,53 (m, 3H, H-3', 4', 5' Ph), 7,67 (t, 1H, $J=7.7$, H-10), 7,86 (d, 1H, $J=7.9$, H-8), 7,96 (t, 1H, $J=7.7$, H-9), 8,34 (d, 2H, $J=7.3$, H-2', 6' Ph), 8,56 (d, 1H, $J=7.9$, H-11); LC-MS, $m/z=418$ [M+1], 420 [M+3]; Емпірична формула $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$; вираховано: С, 66,16; Н, 5,55; N, 16,77; S, 7,68; знайдено: С, 66,18; Н, 5,58; N, 16,78; S, 7,69.
- 10 6-[(3-Піперидин-1-ілпропіл)тіо]-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIд). Вихід: 55,4 % (метод Б), Т. пл. 151-152 °С; ІЧ (cm^{-1}): 2955, 2930, 2874, 2798, 1730, 1662, 1587, 1564, 1550, 1504, 1485, 1469, 1455, 1372, 1341, 1309, 1285, 1266, 1244, 1232, 1180, 1138, 1110, 1078, 1031, 1002, 987, 939, 903, 880, 852, 810, 788, 778, 750, 686, 654, 623; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta=2,33$ (m, 2H, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 2,41 (m, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_3$), 3,45 (m, 2H, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 3,57 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_3$), 3,80 (m, 2H, $-\text{S-CH}_2-$), 7,62-7,53 (m, 4H, H-3', 4', 5' Ph, H-10), 7,69 (d, 1H, $J=7.9$, H-8), 7,80 (t, 1H, $J=7.7$, H-9), 8,35 (d, 2H, $J=7.3$, H-2', 6' Ph), 8,51 (d, 1H, $J=7.9$, H-11); LC-MS, $m/z=432$ [M+1], 434 [M+2]; Емпірична формула $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OS}$; вираховано: С, 66,80; Н, 5,84; N, 16,23; S, 7,43; знайдено: С, 66,82; Н, 5,88; N, 16,23; S, 7,44.
- 20 6-[(3-Морфолін-4-ілпропіл)тіо]-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIе). Вихід: 50,7 % (метод Б), Т. пл. 158-160 °С; ІЧ (cm^{-1}): 3055, 2954, 2925, 2853, 1661, 1589, 1566, 1550, 1502, 1486, 1467, 1442, 1399, 1372, 1340, 1310, 1283, 1264, 1234, 1217, 1180, 1159, 1135, 1117, 1080, 1031, 1021, 1003, 989, 960, 939, 872, 855, 811, 764, 749, 706, 685, 667, 651, 632, 613; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta=2,31$ (quin, 2H, $J=6.4$, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 2,54 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,44 (t, 2H, $J=6.4$, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 3,59 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,80 (t, 2H, $J=6.4$, $-\text{S-CH}_2-$), 7,59-7,53 (m, 3H, H-3', 4', 5' Ph), 7,66 (t, 1H, $J=7.7$, H-10), 7,76 (d, 1H, $J=7.9$, H-8), 7,94 (t, 1H, $J=7.7$, H-9), 8,34 (d, 2H, $J=7.3$, H-2', 6' Ph), 8,55 (d, 1H, $J=7.9$, H-11); LC-MS, $m/z=434$ [M+1], 435 [M+2]; Емпірична формула $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$; вираховано: С, 63,72; Н, 5,35; N, 16,15; S, 7,40; знайдено: С, 63,75; Н, 5,36; N, 16,16; S, 7,41.
- 30 6-[(4-Піперидин-1-ілбутил)тіо]-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIж). Вихід: Method A, 56,9 %; Т. пл. >300 °С; ІЧ (cm^{-1}): 3502, 2916, 2851, 2806, 2768, 1662, 1625, 1601, 1581, 1558, 1503, 1466, 1429, 1362, 1339, 1284, 1260, 1222, 1157, 1132, 1105, 1042, 953, 874, 768, 686, 630, 608; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta=1,43$ (m, 2H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$), 1,54 (m, 2H, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 1,66 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1,81 (quin, 2H, $-\text{S-CH}_2\text{CH}_2-$), 1,97 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2,34 (m, 2H, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 2,43 (s, 3H, CH_3), 3,29 (quin, 2H, $-\text{S-CH}_2-$), 7,64 (t, 1H, $J=7.7$, H-10), 7,73 (d, 1H, $J=7.9$, H-8), 7,91 (t, 1H, $J=7.7$, H-9), 8,52 (d, 1H, $J=7.9$, H-11); Емпірична формула $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OS}$; вираховано: С, 62,64; Н, 6,57; N, 18,26; S, 8,36; знайдено: С, 62,65; Н, 6,58; N, 18,25; S, 8,38.
- 40 6-[(4-Піперидин-1-ілбутил)тіо]-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIз). Вихід: 60,3 % (метод Б), Т. пл. 278-280 °С; ІЧ (cm^{-1}): 3068, 2936, 1665, 1583, 1552, 1502, 1486, 1468, 1442, 1402, 1371, 1340, 1311, 1283, 1261, 1237, 1181, 1156, 1136, ПОЗ, 1079, 1031, 1021, 1001, 987, 939, 878, 849, 811, 783, 766, 752, 721, 687, 652, 613; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta=1,43$ (m, 2H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1,55 (m, 2H, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 1,69 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1,85 (quin, 2H, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 2,00 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2,37 (m, 2H, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 3,34 (quin, 2H, $-\text{S-CH}_2$), 7,59-7,52 (m, 3H, H-3', 4', 5' Ph), 7,65 (t, 1H, $J=7.7$, H-10), 7,76 (d, 1H, $J=7.9$, H-8), 7,94 (t, 1H, $J=7.7$, H-9), 8,31 (d, 2H, $J=7.3$, H-2', 6' Ph), 8,55 (d, 1H, $J=7.9$, H-11); Емпірична формула $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{OS}$; вираховано: С, 67,39; Н, 6,11; N, 15,72; S, 7,20; знайдено: С, 67,36; Н, 6,12; N, 15,73; S, 7,24.
- 45 6-[(4-Морфолін-4-ілбутил)тіо]-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIи). Вихід: 56,9 % (метод Б), Т. пл. >300 °С; ІЧ (cm^{-1}): 2961, 2911, 2856, 1662, 1625, 1599, 1582, 1559, 1502, 1466, 1429, 1405, 1361, 1339, 1311, 1284, 1258, 1222, 1208, 1132, 1042, 1002, 953, 874, 861, 767, 701, 686, 630, 606; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta=1,98$ (m, 4H, $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 2,45-2,36 (m, 5H, CH_3 , $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2-$), 2,54 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,31 (t, 2H, $-\text{S-CH}_2-$), 3,69-3,57 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 7,62 (t, 1H, $J=7.7$, H-10), 7,73 (d, 1H, $J=7.9$, H-8), 7,92 (t, 1H, $J=7.7$, H-9), 8,53 (d, 1H, $J=7.9$, H-11); Емпірична формула $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$; вираховано: С, 59,20; Н, 6,01; N, 18,17; S, 8,32; знайдено: С, 59,22; Н, 6,03; N, 18,19; S, 8,33.
- 55

- 6-[(4-Морфолін-4-ілбутил)тіо]-3-феніл-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIi). Вихід: 51,4 % (метод Б), Т. пл. 278-280 °С; ІЧ (см⁻¹): 3058, 3005, 2953, 2914, 2852, 1664, 1587, 1559, 1502, 1486, 1467, 1444, 1370, 1339, 1312, 1283, 1264, 1241, 1229, 1184, 1162, 1135, 1120, 1104, 1080, 1047, 1032, 1021, 1002, 987, 940, 887, 874, 852, 812, 786, 752, 706, 688, 666, 653, 613; ¹Н-ЯМР (500 МНз): δ=2,00 (m, 4Н, -S-CH₂-(CH₂)₂-), 2,40-2,33 (m, 2Н, -S-(CH₂)₃-CH₂-), 2,58 (m, 4Н, -N(CH₂)₂(CH₂)₂O), 3,35 (m, 2Н, -S-CH₂-), 3,69 (m, 4Н, -N(CH₂)₂(CH₂)₂O), 7,60-7,52 (m, 3Н, Н-3', 4', 5' Ph), 7,66 (t, 1Н, J=7,7, Н-10), 7,78 (d, 1Н, J=7,9, Н-8), 7,95 (t, 1Н, J=7,7, Н-9), 8,34 (d, 2Н, J=7,3, Н-2', 6' Ph), 8,55 (d, 1Н, J=7,9, Н-11); Емпірична формула C₂₄H₂₅N₅O₂S; вираховано: С, 64,41; Н, 5,63; N, 15,65; S, 7,16; знайдено: С, 64,41; Н, 5,62; N, 15,63; S, 7,18.
- 6-[[2-(Диметиламіно)етил]тіо]-3-метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIi'). Вихід: 78,9 % (Метод А), Т. пл. 144-146 °С; ІЧ (см⁻¹): 3410, 3354, 3293, 3066, 2977, 2947, 2917, 2855, 2817, 2762, 2714, 2392, 1666, 1623, 1600, 1581, 1557, 1504, 1481, 1465, 1428, 1376, 1363, 1346, 1312, 1287, 1262, 1223, 1206, 1161, 1133, 1056, 1043, 1015, 953, 885, 850, 771, 738, 686, 630, 606; ¹Н-ЯМР (500 МНз): δ=2,31 (s, 6Н, -N(CH₃)₂), 2,37 (s, 3Н, CH₃), 2,79 (t, 2Н, J=6,9, -S-CH₂-CH₂-), 3,39 (t, 2Н, J=6,9, -S-CH₂-), 7,65 (t, 1Н, J=7,1, Н-10), 7,74 (d, 1Н, J=7,9, Н-8), 7,95 (t, 1Н, J=7,1, Н-9), 8,45 (d, 1Н, J=7,9, Н-11); LC-MS, m/z=316 [M+1], 318 [M+3]; Емпірична формула C₁₅H₁₇N₅OS; вираховано: С, 57,12; Н, 5,43; N, 22,20; S, 10,17; знайдено: С, 57,13; Н, 5,43; N, 22,21; S, 10,18.
- 6-[[2-(Диметиламіно)етил]тіо]-3-феніл-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIj). Вихід: 92,7 % (метод А), Т. пл. 104-106 °С; ІЧ (см⁻¹): 3058, 2974, 2916, 2849, 2812, 2757, 2723, 1669, 1658, 1582, 1555, 1503, 1487, 1464, 1456, 1444, 1373, 1337, 1313, 1295, 1282, 1264, 1236, 1212, 1180, 1160, 1135, 1101, 1078, 1056, 1042, 1019, 1000, 986, 961, 939, 901, 876, 849, 811, 767, 750, 688, 650, 621; ¹Н-ЯМР (500 МНз): δ=2,26 (s, 6Н, -N(CH₃)₂), 2,67 (t, 2Н, J=6,9, -S-CH₂-CH₂-), 3,41 (t, 2Н, J=6,9, -S-CH₂-), 7,64-7,59 (m, 3Н, Н-3',4',5' Ph), 7,67 (t, 1Н, J=7,3, Н-10), 7,74 (d, 1Н, J=7,9, Н-8), 7,96 (t, 1Н, J=7,3, Н-9), 8,26 (d, 2Н, J=7,3, Н-2',6' Ph), 8,42 (d, 1Н, J=7,9, Н-11); ¹³С-NMR (100 МНз): δ=29,44 (-SCH₂), 45,38 ((CH₃)₂N-), 57,64 (-CH₂-N-), 118,13 (11a), 126,03 (8), 126,82 (10), 127,87 (11), 128,85 (3', 5' Ph), 129,77 (2', 6' Ph), 131,93 (4' Ph), 132,15 (1' Ph), 136,03 (9), 144,24 (3), 149,57 (11b), 151,03 (7a), 155,58 (6), 160,01 (2); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 170 (5,8), 103 (27,3), 102 (13,0), 90 (7,5), 77 (5,0), 76 (17,1), 72 (68,2), 71 (36,8), 70 (28,9), 63 (8,2), 59 (22,8), 58 (100,0), 56 (30,7), 44 (7,8), 43 (18,1), 42 (23,7); Емпірична формула C₂₀H₁₉N₅OS; вираховано: С, 63,64; Н, 5,07; N, 18,55; S, 8,49; знайдено: С, 63,66; Н, 5,07; N, 18,56; S, 8,51.
- 6-[[2-(Диметиламіно)етил]тіо]-3-(4-метилфеніл)-2Н-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-2-он (IIIk). Вихід: 51,0 % (метод А), Т. пл. 130-133 °С; ІЧ (см⁻¹): 2942, 2917, 2849, 2806, 2776, 2756, 2728, 1664, 1608, 1584, 1561, 1547, 1513, 1495, 1467, 1372, 1338, 1319, 1308, 1281, 1267, 1239, 1184, 1161, 1135, 1105, 1068, 1042, 1018, 985, 962, 939, 898, 830, 769, 712, 700, 684, 625; ¹Н-ЯМР (500 МНз): δ=2,28 (s, 6Н, -N(CH₃)₂), 2,40 (s, 3Н, CH₃), 2,69 (t, 2Н, J=6,9, -S-CH₂-CH₂-), 3,39 (t, 2Н, J=6,9, -S-CH₂-), 7,38 (d, 2Н, J=7,7, Н-3,4' Ph), 7,65 (t, 1Н, J=7,3, Н-10), 7,72 (d, 1Н, J=7,9, Н=8), 7,94 (t, 1Н, J=7,3, Н-9), 8,20 (d, 2Н, J=7,7, Н-2',6' Ph), 8,45 (d, 1Н, J=7,9, Н-11); LC-MS, m/z=392 [M+1], 394 [M+3]; Емпірична формула C₂₁H₂₁N₅OS; вираховано: С, 64,43; Н, 5,41; N, 17,89; S, 8,19; знайдено: С, 64,43; Н, 5,42; N, 17,81; S, 8,21.
- 6-[[2-(Диметиламіно)етил]тіо]-3-(4-метоксифеніл)-2Н-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (IIIл). Вихід: 68,7 % (метод А), Т. пл. 158-162 °С; ІЧ (см⁻¹): 3013, 2969, 2941, 2824, 2777, 2705, 1666, 1603, 1580, 1557, 1538, 1513, 1494, 1465, 1418, 1368, 1337, 1318, 1304, 1264, 1234, 1171, 1138, 1103, 1066, 1051, 1018, 985, 952, 937, 889, 831, 799, 769, 722, 702, 683, 668, 640, 621; ¹Н-ЯМР (500 МНз): δ=2,32 (s, 6Н, -N(CH₃)₂), 2,74 (t, 2Н, -S-CH₂-CH₂-), 3,43 (t, 2Н, -S-CH₂-), 3,87 (s, 3Н, CH₃O), 7,11 (d, 2Н, Н-3,4' Ph), 7,77-7,60 (m, 2Н, Н-8, 10), 7,93 (t, 1Н, Н-9), 8,35 (d, 2Н, Н-2',6' Ph), 8,47 (d, 1Н, Н-11); LC-MS, m/z=408 [M+1], 410 [M+3]; Емпірична формула C₂₁H₂₁N₅O₂S; вираховано: С, 61,90; Н, 5,19; N, 17,19; S, 7,87; знайдено: С, 61,91; Н, 5,19; N, 17,20; S, 7,88.
- 6-[[2-(Діетиламіно)етил]тіо]-3-метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (IIIм). Вихід: 58,2 % (метод А), Т. пл. 120-122 °С; ІЧ (см⁻¹): 2968, 2919, 2806, 1663, 1624, 1600, 1580, 1555, 1502, 1463, 1425, 1374, 1359, 1340, 1312, 1282, 1258, 1218, 1208, 1193, 1132, 1069, 1042, 1027, 952, 906, 882, 859, 764, 739, 728, 700, 685, 663, 630, 607; ¹Н-ЯМР (500 МНз): δ=1,04 (t, 6Н, J=6,9, -N(CH₂-CH₃)₂), 2,36 (s, 3Н, CH₃), 2,61 (quin, 4Н, J²=13,9, J³=6,2, -N(CH₂-CH₃)₂), 2,81 (t, 2Н, J=6,9, -S-CH₂-CH₂-), 3,31 (t, 2Н, J=6,9, -S-CH₂-), 7,70-7,61 (m, 2Н, Н-8, 10), 7,95 (t, 1Н, J=7,1, Н-9), 8,43 (d, 1Н, J=7,9, Н-11); LC-MS, m/z=344 [M+1], 346 [M+3]; Емпірична формула C₁₇H₂₁N₅OS; вираховано: С, 59,45; Н, 6,16; N, 20,39; S, 9,34; знайдено: С, 59,45; Н, 6,16; N, 20,40; S, 9,36.
- 6-[[2-(Діетиламіно)етил]тіо]-3-феніл-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (IIIн). Вихід: 67,8 % (метод А), Т. пл. 118-120 °С; ІЧ (см⁻¹): 3058, 2963, 2926, 2868, 2813, 1659, 1587, 1556, 1505, 1488, 1469, 1445, 1402, 1372, 1339, 1317, 1284, 1269, 1245, 1206, 1188, 1164, 1138, 1106, 1070, 1021, 1002, 987, 940, 851, 813, 778, 768, 754, 689, 652, 623, 613; ¹Н-ЯМР (500 МНз): δ=1,05 (t, 6Н, J=7,1, -N(CH₂-CH₃)₂), 2,62 (quin, 4Н, J²=14,3, J³=7,1, -N(CH₂-CH₃)₂), 2,83 (t, 2Н, J=7,1, -S-CH₂-

- CH₂-), 3,34 (t, 2H, J=7,1, -S-CH₂-), 7,63-7,56 (m, 3H, H-3',4', 5' Ph), 7,67 (t, 1H, J=7,5, H-10), 7,73 (d, 1H, J=7,9, H-8), 7,98 (t, 1H, J³=7,1, J⁴=1,6, H-9), 8,27 (d, 2H, J=6,9, H-2', 6' Ph), 8,48 (d, 1H, J=7,9, H-11); ¹³C-NMR (100 MHz): δ=12,56 ((CH₃CH₂)₂N-), 28,89 (-SCH₂), 46,91 ((CH₃CH₂)₂N-), 51,36 (-CH₂-N-), 118,27 (11a), 126,14 (8), 126,71 (10), 127,90 (11), 128,91 (3', 5' Ph), 129,79 (2', 6' Ph), 131,97 (4' Ph), 132,22 (1' Ph), 136,08 (9), 144,34 (3), 149,54 (11b), 151,14 (7a), 155,55 (6), 160,10 (2); LC-MS, m/z=406 [M+1], 408 [M+3]; EI-MS, m/z (I_{rel.}, %) = 103 (18,5), 102 (6,0), 100 (17,2), 99 (100,0), 86 (13,1), 76 (9,9), 72 (6,2), 71 (35,0), 70 (13,5), 44 (6,9), 42 (9,1); Емпірична формула C₂₂H₂₃N₅OS; вираховано: C, 65,16; H, 5,72; N, 17,27; S, 7,91; знайдено: C, 65,14; H, 5,72; N, 17,25; S, 7,89.
- 6-[[2-(Діетиламіно)етил]тіо]-3-(4-метилфеніл)-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-2-он (IIIo). Вихід: 84,0 % (метод А), Т. пл. 97-99 °С; ІЧ (см⁻¹): 3061, 3035, 2962, 2918, 2825, 2784, 1658, 1611, 1588, 1562, 1546, 1497, 1469, 1371, 1339, 1322, 1305, 1268, 1239, 1204, 1182, 1162, 1136, 1107, 1084, 1067, 1035, 1020, 989, 960, 940, 875, 853, 831, 808, 771, 720, 704, 683, 641, 626; ¹H-ЯМР (500 MHz): δ=1,05 (t, 6H, J=7,1, -N(CH₂-CH₃)₂), 2,40 (s, 3H, CH₃), 2,62 (quin, 4H, J²=14,3, J³=7,1, -N(CH₂-CH₃)₂), 2,83 (t, 2H, J=6,9, -S-CH₂-CH₂-), 3,32 (t, 2H, J=6,9, -S-CH₂-), 7,37 (d, 2H, J=7,7, H-3',4' Ph), 7,70-7,63 (m, 2H, H-8, 10), 7,95 (t, 1H, J³=7,3, H-9), 8,21 (d, 2H, J=7,7, H-2', 6' Ph), 8,45 (d, 1H, J=7,9, H-11); LC-MS, m/z=420 [M+1], 422 [M+3]; Емпірична формула C₂₃H₂₅N₅OS; вираховано: C, 65,85; H, 6,01; N, 16,69; S, 7,64; знайдено: C, 65,85; H, 6,01; N, 16,69; S, 7,64.
- 6-[[2-(Діетиламіно)етил]тіо]-3-(4-метоксифеніл)-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-2-он (IIIп). Вихід: 68,8 % (метод А), Т. пл. 130-132 °С; ІЧ (см⁻¹): 2967, 2931, 2873, 2836, 2801, 1662, 1604, 1586, 1562, 1545, 1513, 1495, 1463, 1421, 1371, 1340, 1320, 1305, 1286, 1271, 1255, 1239, 1175, 1138, 1108, 1069, 1018, 988, 940, 838, 810, 798, 769, 722, 702, 684, 637, 624; ¹H-ЯМР (500 MHz): δ=1,05 (t, 6H, J=7,1, -N(CH₂-CH₃)₂), 2,61 (quin, 4H, J²=14,3, J³=7,1, -N(CH₂-CH₃)₂), 2,82 (t, 2H, J=6,9, -S-CH₂-CH₂-), 3,32 (t, 2H, J=6,9, -S-CH₂-), 3,86 (c, 3H, CH₃O), 7,12 (d, 2H, J=8,7, H-3',4' Ph), 7,71-7,62 (m, 2H, H-8, 10), 7,95 (t, 1H, J³=7,3, H-9), 8,34 (d, 2H, J=8,7, H-2', 6' Ph), 8,44 (d, 1H, J=7,9, H-11); Емпірична формула C₂₃H₂₅N₅O₂S; вираховано: C, 63,43; H, 5,79; N, 16,68; S, 7,36; знайдено: C, 63,43; H, 5,79; N, 16,68; S, 7,36.
- 6-[[2-(Діізопропіламіно)етил]тіо]-3-метил-2H-[1,2,4] триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIр). Вихід: 56,5 % (метод А), Т. пл. 96-98 °С; ІЧ (см⁻¹): 2960, 2921, 2870, 2815, 1664, 1606, 1581, 1556, 1504, 1465, 1432, 1391, 1363, 1337, 1307, 1284, 1260, 1206, 1158, 1132, 1116, 1036, 953, 885, 859, 770, 695, 685, 628; ¹H-ЯМР (500 MHz): δ=1,05 (d, 12H, J=6,4, -N((CH-(CH₃)₂)₂)), 2,35 (s, 3H, CH₃), 2,78 (t, 2H, J=6,9, -S-CH₂-CH₂-), 3,09 (quin, 2H, J²=12,5, J³=6,4, -N((CH-(CH₃)₂)₂)), 3,20 (t, 2H, J=6,9, -S-CH₂-), 7,76-7,61 (m, 2H, H-8, 10), 7,94 (t, 1H, J=7,1, H-9), 8,42 (d, 1H, J=7,9, H-11); LC-MS, m/z=372 [M+1], 374 [M+3]; Емпірична формула C₁₉H₂₅N₅O₂S; вираховано: C, 61,43; H, 6,78; N, 18,85; S, 8,63; знайдено: C, 61,40; H, 6,78; N, 18,83; S, 8,60.
- 6-[[2-(Діізопропіламіно)етил]тіо]-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (IIIс). Вихід: 80,7 % (метод А), Т. пл. 124-126 °С; ІЧ (см⁻¹): 3094, 3053, 2964, 2925, 2870, 2777, 1659, 1591, 1554, 1503, 1485, 1470, 1401, 1378, 1339, 1321, 1311, 1284, 1262, 1238, 1202, 1184, 1158, 1139, 1114, 1086, 1048, 1029, 1002, 986, 963, 939, 889, 871, 850, 811, 781, 773, 750, 727, 703, 688, 652, 614; ¹H-ЯМР (500 MHz): δ=1,05 (d, 12H, J=6,4, -N((CH-(CH₃)₂)₂)), 2,82 (t, 2H, J=6,9, -S-CH₂-CH₂-), 3,11 (quin, 2H, J²=12,5, J³=6,4, -N((CH-(CH₃)₂)₂)), 3,26 (t, 2H, J=6,9, -S-CH₂-), 7,64-7,56 (m, 3H, H-3',4', 5' Ph), 7,73-7,67 (m, 2H, H-8, 10), 7,98 (t, 1H, J³=7,1, J⁴=1,6, H-9), 8,29 (d, 2H, J=6,9, H-2', 6' Ph), 8,49 (d, 1H, J=7,9, H-11); ¹³C-NMR (100 MHz): δ=21,42 ((CH₃CH₂CH₂)₂N-), 32,31 (-SCH₂), 44,51 ((CH₃CH₂CH₂)₂N-), 48,84 (-CH₂-N-), 66,86 ((CH₃CH₂CH₂)₂N-), 118,33 (11a), 126,16 (8), 126,58 (10), 127,88 (11), 128,90 (3', 5' Ph), 129,77 (2', 6' Ph), 132,00 (4' Ph), 132,21 (1' Ph), 136,10 (9), 144,37 (3), 149,42 (11b), 151,10 (7a), 159,49 (6), 160,08 (2); LC-MS, m/z=434 [M+1], 436 [M+3]; Емпірична формула C₂₄H₂₇N₅OS; вираховано: C, 66,49; H, 6,28; N, 16,15; S, 7,40; знайдено: C, 66,50; H, 6,29; N, 16,16; S, 7,41.
- 6-[[2-(Діізопропіламіно)етил]тіо]-3-(4-метилфеніл)-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (IIIm). Вихід: 53,0 % (метод А), Т. пл. 141-144 °С; ІЧ (см⁻¹): 2958, 2925, 2870, 1665, 1609, 1589, 1562, 1547, 1498, 1467, 1407, 1394, 1382, 1359, 1339, 1320, 1306, 1279, 1266, 1237, 1202, 1183, 1158, 1133, 1106, 1070, 1051, 1038, 1021, 984, 962, 938, 884, 867, 854, 833, 771, 756, 712, 699, 685, 679, 640, 625, 603; ¹H-ЯМР (500 MHz): δ=1,07 (d, 12H, J=6,0, -N((CH-(CH₃)₂)₂)), 2,41 (s, 3H, CH₃), 2,82 (t, 2H, J=6,9, -S-CH₂-CH₂-), 3,11 (quin, 2H, N((CH-(CH₃)₂)₂)), 3,25 (t, 2H, J=6,9, -S-CH₂-), 7,37 (d, 2H, J=7,7, H-3',4' Ph), 7,70-7,64 (m, 2H, H-8, 10), 7,97 (t, 1H, J=7,3, H-9), 8,23 (d, 2H, J=7,7, H-2', 6' Ph), 8,47 (d, 1H, J=7,9, H-11); EI-MS, m/z (I_{rel.}, %) = 438 (2,0), 230 (7,7), 161 (13,1), 134 (5,6), 133 (5,7), 131 (6,6), 130 (8,8), 129 (18,0), 128 (17,6), 127 (88,8), 104 (7,4), 103 (13,4), 102 (23,9), 99 (16,6), 98 (29,5), 97 (23,9), 96 (6,3), 95 (9,7), 75 (6,9), 73 (11,1), 72 (70,8), 71 (49,8), 70 (96,7), 69 (67,5), 68 (19,5), 67 (21,8), 65 (11,6), 64 (8,3), 63 (10,3), 44 (20,2), 43 (100,0), 42 (38,2), 41 (93,4),

40 (24,4); LC-MS, $m/z=448$ [M+1], 450 [M+3]; Емпірична формула $C_{25}H_{29}N_5OS$; вираховано: С, 67,09; Н, 6,53; N, 15,65; S, 7,16; знайдено: С, 67,06; Н, 6,53; N, 15,63; S, 7,14.

6-[[2-(Діізопропіламіно)етил]тіо]-3-(4-метоксифеніл)-2Н-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (ІІІу). Вихід: 75,5 % (метод А), Т. пл. 148-150 °С; ІЧ (cm^{-1}): 3014, 2959, 2929, 2866, 1665, 1603, 1588, 1563, 1546, 1515, 1500, 1465, 1428, 1392, 1358, 1340, 1319, 1301, 1283, 1270, 1257, 1238, 1206, 1170, 1157, 1133, 1112, 1051, 1018, 1011, 985, 963, 938, 884, 838, 810, 799, 754, 723, 699, 681, 634, 623; 1H -ЯМР (500 МНz): $\delta=1.08$ (d, 12H, J=6.0, -N((CH-(CH₃)₂)₂), 2,83 (t, 2H, J=6.9, -S-CH₂-CH₂-), 3,12 (quin, 2H, N((CH-(CH₃)₂)₂), 3,25 (t, 2H, J=6.9, -S-CH₂-), 3,86 (s, 3H, CH₃O), 7,12 (d, 2H, J=8,7, H-3',4' Ph), 7,72-7,64 (m, 2H, H-8, 10), 7,96 (t, 1H, J=7,7, H-9), 8,37 (d, 2H, J=8,7, H-2', 6' Ph), 8,47 (d, 1H, J=7,9, H-11); LC-MS, $m/z=464$ [M+1], 466 [M+3]; Емпірична формула $C_{25}H_{29}N_5O_2S$; вираховано: С, 63,77; Н, 6,31; N, 15,11; S, 6,92; знайдено: С, 63,77; Н, 6,31; N, 15,11; S, 6,92.

Приклад 2. Оцінку кардіопротекторної дії 6-[[ω -діалкіламіно-(гетероцикліл)-алкіл]тіо]-3-R-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів та нікардипіну та триметазидину на міокарді в умовах гострої ішемії було проведено на щурах лінії Вістар вагою 220-240 г, одержаних із віварію Інституту фармакології і токсикології АМН України. Експериментальних тварин утримували на подібному раціоні та звичайних умовах віварію, що відповідали вимогам Європейської конвенцією по захисту хребетних тварин які використовувалися для наукових цілей [Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко Г.А. Сайфетдінова. - К.: Авіцена, 2002. - 156 с.].

Інфаркт міокарда моделювали введенням пітуїтрину у дозі 1 Ед/кг внутрішньочеревинно, вранці (до 8 години), через 20 хв ізадрину - 100 мг/кг - підшкірно. Через 6 годин ін'єкція ізадрину повторювалась, а через 24 години вводили обидва препарати [Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств. - К.: Авиценна, 2002. - 568 с.]. В експерименті використано пітуїтрин для ін'єкцій виробництва АВ "Endokrininiai" (Литва) і ізадрин виробництва АО "Нижфарм" (Російська Федерація).

Досліджувані сполуки, нікардипін та триметазидин вводили внутрішньошлунково у дозі 10 мг/кг за допомогою металевого зонда у виді суспензії, стабілізованої Твіном-80, за 30 хв. до введення пітуїтрину. Через 60 хв після останньої ін'єкції ізадрину, тварин наркотизували тіопенталовим наркозом (40 мг/кг), реєструвалася електрокардіограму (ЕКГ) шляхом накладення на кінцівці голчатих електродів по загальноприйнятій схемі в стандартних відведеннях. Як електрокардіографічний критерій ефективності протиішемічної дії препарату використовувався метод ЕКГ-картування із розрахунком показників сумарного ступеня зсуву сегменту ST щодо ізолінії ($\Sigma\Delta ST$). Аналіз ЕКГ проводився на комп'ютерному аналізаторі CardioCom-2000plus (ХАІ-медика, Україна).

Серце видалляли, тканини гомогенізували на холоді в ізотонічному розчині 0,15 М КСІ при температурі +4 °С, за допомогою скляного гомогенізатора, у співвідношенні тканина - ізотонічний розчин 1:40. Безбілковий екстракт одержували додаванням точної наважки гомогенату тканини серця у хлорну кислоту (0,6 М) із наступною нейтралізацією 5,0 М розчином калію карбонату [Прохорова М.А. Современные методы в биохимии.- Л.: Изд-во ЛГУ, 1986. - 368 с.]. Для оцінки інтенсивності вільнорадикального окислення (ВРО) у тканинах серця визначали маркери окисної модифікації білка - альдегідфенілгідрозони (АФГ) і карбоксифенілгідрозони (КФГ). Як маркер пошкодження міокарда визначали активність кардіоспецифічних ізоензимів креатинфосфокінази (МВ-КФК) і лактатдегідрогенази (ЛДГ-1).

Експериментальні дані представлені як середня і стандартна похибка репрезентативності вибіркового середнього значення. Аналіз нормальності розподілення оцінювали за критерієм Колмогорова-Смірнова і Lilliefors, а також Shapiro-Wilk, якому віддавали перевагу. В випадках розподілення, яке відрізнялось від нормального використовували U-критерій Mann-Whitney. Результати досліджень оброблені з використанням статистичного пакету ліцензійної програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також "SPSS 16.0", "Microsoft Excel 2003". Для всіх видів аналізу статистично значимими рахували розбіжність при $p < 0,05$.

Коронарогенно-метаболична модель у щурів спричиняла типові для інфаркту міокарда зміни ЕКГ. Так, одразу ж після моделювання патології у 100 % випадків відмічався підйом сегменту ST над ізолінією та формування монофазної кривої, яка є ознакою ішемії міокарда. Так, на момент спостереження відмічалось підвищення інтервалу ST над ізолінією на 145 %. При внутрішньошлунковому введенні нікардипіну амплітуда інтервалу ST залишалась вищою відносно початкового рівня на 73 %. Тоді як, при призначенні досліджуваних сполук зазначений показник був вищий показника препарату порівняння. На термін спостереження при введенні сполуки МТБ-44 амплітуда інтервалу ST залишалась вищою початкового рівня на 55 %. Тобто,

за здатністю зменшувати ступінь ішемії міокарда сполука МТБ-44 значно перевищує референс-препарат.

Таблиця

Вплив досліджуваних сполук показники ішемічного пошкодження серцевого м'яза при експериментальному інфаркті міокарда

| Групи тварин | Сумарне відхилення ST від ізолінії (мВ) | МВ-КФК, мМ/л/г | ЛДГ-1, мМ/л/г | АФГ, у.о./мг білка | КФГ, у.о./мг білка |
|-------------------------------|---|----------------|---------------|--------------------|--------------------|
| Інтактна | - | 0,04±0,001 | 0,30±0,05 | 8,7±0,43 | 12,3±0,78 |
| Контрольна (інфаркт міокарда) | 145±11 | 0,32±0,05 | 3,37±0,33 | 18,3±0,56 | 34,1±1,3 |
| МТБ-72 | 75±7* | 0,17±0,01* | 1,21±0,11* | 12,7±0,12* | 16,2±1,7* |
| МТБ-54 | 135±12 | 0,30±0,03 | 3,00±0,11 | 17,1±0,47 | 28,5±1,22 |
| МТБ-43 | 140±10 | 0,27±0,02 | 3,12±0,35 | 18,7±0,55 | 28,9±2,16 |
| МТБ-32 | 72±9* | 0,14±0,012* | 1,47±0,30 | 14,1±0,12* | 18,1±1,17* |
| МТБ-52 | 133±11 | 0,27±0,03 | 3,31±0,31 | 17,1±0,38 | 31,5±1,00 |
| МТБ-44 | 55±3* | 0,11±0,02* | 0,97±0,10* | 9,1±0,32* | 12,1±1,12* |
| МТБ-41 | 140±15 | 0,29±0,07 | 3,00±0,16 | 17,2±0,41 | 29,7±1,31 |
| Триметазидин | 71±3* | 0,17±0,01* | 1,21±0,11* | 13,7±0,12* | 15,8±1,7* |
| Нікардипін | 73±5* | 0,15±0,03* | 1,75±0,13* | 15,1±0,12 | 21,5±1,11* |

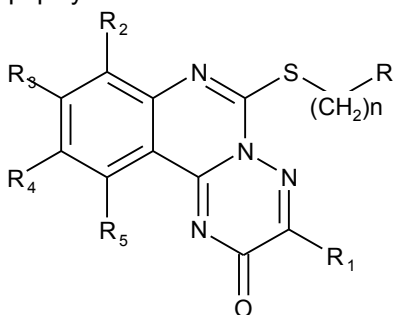
5 Проведений фармакологічний скринінг показав, що S-заміщені 3-R-6-тіооксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они проявляють виражену кардіопротекторну, протиішемічну і антиоксидантну активність на експериментальній моделі інфаркту міокарда і за рядом показників перевищують терапевтичну дію препаратів порівняння.

10 Таким чином нами заявлена можливість використання S-заміщених 3-R-6-тіооксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів як кардіопротекторних, протиішемічних та антиоксидантних агентів, що може знайти використання при лікуванні серцево-судинних захворювань.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15

Використання S-заміщених 3-R-6-тіооксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів формули:



20 в яких R означає аміно-, алкіламіно, діалкіламіно, піролідин, піперидин, морфолін; n означає 2, 3 та 4; R₁ означає метил-, бензил-, фенетил-, 4-метилфеніл-, 4-етилфеніл, 4-ізо-пропіл феніл-, 4-трет-бутилфеніл-, 3,4-диметилфеніл-, 4-метоксифеніл-, 4-фторофеніл-, R₂ означає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, R₃ означає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, R₄ означає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, R₅ означає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно- як активної основи лікарських препаратів з кардіопротекторною, протиішемічною та антиоксидантною дією.

25

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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