



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91318** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 487/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ (1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛІН-5-ІЛ)-АЛКІЛКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

1

2

(21) а201001452

(22) 12.02.2010

(24) 12.07.2010

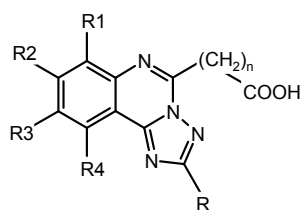
(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) КОВАЛЕНКО СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ, ВОЛОШИНА
ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА, ЛИТВИНЕНКО
МИКИТА ОЛЕКСІЙОВИЧ, САПЕГІН ІГОР
ДМИТРОВИЧ, БАБАНІН АНАТОЛІЙ
АНАТОЛІЙОВИЧ, БЕРЕСТ ГАЛИНА ГРИГОРІВНА

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, КОВАЛЕНКО СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ

(56) US 20040142952 A1, 22.07.2004

(57) (2-R-7-R1-8-R2-9-R3-10-R4-[1,2,4]-
триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)алкілкарбонів
кислоти формули I



в якій n позначає 2, 3; R позначає алкіл-,
галогеналкіл-, гідроксоалкіл-, аміноалкіл-,
арилалкіл-, гетерилалкіл-, арил-, гетерил-, R1, R2,
R3, R4, кожний незалежно один від одного,
позначає водень, галоген, алкіл-, алкокси-

Даний винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до нових (2-R-7-R1-8-R2-9-R3-10-R4-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)алкіл-карбонів кислот, які можуть бути використані як вихідні сполуки для одержання функціональних похідних та пошуку біологічно активних речовин з направленою антигіпоксичною, антиамнестичною та ноотропною дією.

5-алкокси-, 5-(ді)алкіл-, 5-(о-алкоксикарбонілфеніл)аміно-[1,2,4]триазоло[с]хіназоліни, методи їх синтезу та дані про гіпотензивну та протизапальну активність описані, наприклад в патентах (Ger. Offen. 2146076. C07D57/34. Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Triazol[4,3-c]chinazolinen bzw. 1,2,4-Triazol-[1,5-c]chinazolinen /Hardtmann G.E., Kathawala F.G. (USA); Sandoz Ltd. (Schweiz); Заявл. 15.09.1971; Опубл. 23.03.1972 //Chem. Abstr. - 1972. - Vol.77. - 48501f; Ger. Offen. 2261095. C07D57/18. Verfahren zur Herstellung organischer Verbindungen /Hardtmann G.E., Kathawala F.G. (USA); Sandoz Ltd. (Schweiz); Заявл. 14.12.1972; Опубл. 20.06.1973 //Chem. Abstr. - 1973. - Vol.79. - 66385; 25. Pat. USA 4053600. C07D 487/04. Tricyclic 1,2,4-triazoloquinazolines /Hardtmann G.E., Kathawala F.G. (USA); Sandoz Inc.; Заявл. 25.06.1975; Опубл. 11.10.1977 //Chem. Abstr. - 1978. - Vol. 88. - 22970k;

Pat. USA 3850932. C07D5/42. 5-[2-Carboxy and 2-carboalkoxy-phenylamino]-1,2,4-triazolo-quinazolines /Kathawala F.G. (USA); Sandoz-Wander Inc.; Заявл. 28.06.1973; Опубл. 26.11.1974 //Chem. Abstr. - 1975. - Vol.82. - 140175d). Методи їх одержання зводяться до взаємодії 2-R-4-гідразінохіназолінів з ортоєфірами через проміжні етоксиметиленгідразіно-похідні, які в подальшому конденсували кип'ятінням в розчинах лугів, суміші ксилол - льодяна оцтова кислота, льодяній оцтовій кислоті або в спиртових розчинах алкоголятів натрію. Останні два методи було використано для одержання 5-оксо та 5-алкокси похідних 5-триазоло[1,5-с]хіназоліну. Проте, за зазначеним методами неможливо одержати сполуки, які б містили карбокси-алкільну групу в положенні 5 [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінового циклу.

Найбільш близькими до сполук, що заявляються, є [5-оксо-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)алкіл(гетерил)карбонів кислоти та їх похідні [Pat. USA 4463007. A61K31/505. Triazoloquinazolinones, and compositions and methods for treating allergic disorders with them /Schlecker R., Friedrich L., Lenke D. (FRG); BASF AG (FRG); Заявл. 15.11.1982; Опубл. 31.07.1984; Pat. USA 5631261. C07D487/04. Triazoloquinazolinones, their preparation and their

(19) **UA** (11) **91318** (13) **C2**

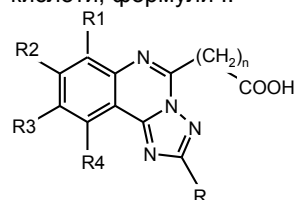
use /Schlecker R., Treiber H.-J., Behl B., Hofmann H.P. (Germany); BASF AG (Germany); Заявл. 27.11.1993; Оpubл. 20.05.1997], які рекомендуються для лікування нейродегенеративних хвороб, нейротоксичних розладів ЦНС, проявляють антиалергічну активність. Методи їх синтезу також зводяться до взаємодії заміщених 4-гідразінохіназолінів з хлорангідридами моноєфірів дикарбонових кислот та їх дієфірами, через проміжні N-ацилпохідні, які піддавали в подальшому циклізації.

Спільною суттєвою ознакою прототипу та винаходу, що заявляється є те, що сполуки за прототипом та винаходом відносяться до 5-заміщених [1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолінів. Проте прототип, а саме [5-оксо-5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)алкіл(гетерил)карбонові кислоти в положенні 5 (п'ять) містять оксогрупу, а не карбоксилальну групу та її функціональні похідні, по-друге, методи синтезу сполук що заявляються, зводяться до прямої циклоконденсації заміщених 2-(5-R-2H-[1,2,4]тріазол-3-іл)феніламінів з ангідридами дикарбонових кислот. Крім того, введення 5-карбоксилального замісника до 2-R-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолінової системи суттєво впливає на направленість біологічної дії.

Виходячи із зазначеного, в основу винаходу поставлено задачу створення нових (2-R-7-R1-8-R2-9-R3-10-R4-[1,2,4]-тріазоло[15-с]хіназолін-5-іл)алкілкарбонових кислот, які можуть бути використані як вихідні сполуки для одержання

функціональних похідних та пошуку біологічно активних речовин з антигіпоксичною, антиамнестичною та ноотропно дією.

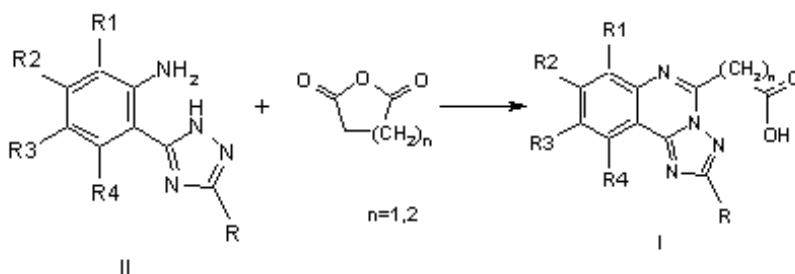
У відповідності з цим у винаході пропонуються нові сполуки - (2-R-7-R1-8-R2-9-R3-10-R4-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)алкілкарбонові кислоти, формули I:



в яких n, позначає 2, 3; R позначає алкіл-, галогеналкіл-, гідроксоалкіл-, аміноалкіл-, арилалкіл-, гетерилалкіл-, арил-, гетерил-, R1, R2, R3, R4, кожний незалежно один від одного, позначає водень, галоген, алкіл-, алкокси-.

Винахід ілюструється загальною схемою та загальними способами одержання сполук. Сполуки що заявляються одержують шляхом взаємодії відповідного заміщеного [2-(5-R-2H-[1,2,4]тріазол-3-іл)феніл]аміну (II) з ангідридами дикарбонових кислот (III) у киплячому органічному розчиннику (льодяна оцтова кислота, діоксан, ДМФА тощо) протягом 1-6 годин (схема). При цьому утворюються відповідні (2-R-7-R1-8-R2-9-R3-10-R4-[1,2,4]-тріазоло-[1,5-с]хіназолін-5-іл)алкілкарбонові кислоти з високими виходами.

Схема



Загальний спосіб одержання (2-R-7-R1-8-R2-9-R3-10-R4-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)пропанових кислот (I). До розчину 0,01M заміщеного [2-(5-R-2H-[1,2,4]тріазол-3-іл)феніл]аміну (II) в 15мл ДМФА або льодяної оцтової кислоти додають 1,10г (0,011M) янтарного ангідриду (III) та кип'ятять протягом 4-6 годин. Розчинник видаляють у вакуумі і після охолодження додають метанол. Утворений осад відфільтровують та промивають на фільтрі 10мл діетилового ефіру, сушать.

3-(2-Метил-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)пропанова кислота.

Вихід: 60,9%; Т. пл. 230-232°C (уксусная кислота); ИК, см⁻¹: 3089, 3034, 2922, 2847, 2760, 2678, 2581, 2526, 1714, 1627, 1565, 1532, 1499, 1471, 1425, 1392, 1347, 1310, 1278, 1226, 1186, 1115, 1041, 1000, 968, 922, 881, 791, 770, 726, 713, 679, 650, 630; ¹H ЯМР: δ=11.70 (с, 1H, -COOH), 8.39 (д, 1H, J=8.0, H-10), 7.97 (д, 1H, J=8.0, H-7),

7.88 (т, 1H, J=7.8, H-8), 7.75 (т, 1H, J=7.8, H-9), 3.55 (т, 2H, J=6.6, -CH₂CH₂COOH), 2.98 (т, 2H, J=6.6, -CH₂CH₂COOH), 2.61 (с, 3H, CH₃); LC-MS, m/z=258 [M+2], 257 [M+1]; Емпірична формула C₁₃H₁₂N₄O₂; Вирахувано: N, 21,84; Знайдено: N, 21,86.

3-(2-(Піперидін-1-іл)метил-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)пропанова кислота. Вихід: 54,8%; Т.пл. 198-200°C (уксусная кислота); ИК, см⁻¹: 3069, 3032, 2988, 2922, 2857, 2764, 2678, 2586, 2532, 1744, 1718, 1623, 1565, 1538, 1499, 1474, 1425, 1389, 1367, 1323, 1298, 1268, 1236, 1196, 1156, 1117, 1041, 1000, 964, 932, 881, 798, 787, 726, 717, 679, 656, 630; LC-MS, m/z=341 [M+2], 340 [M+1]; Емпірична формула C₁₈H₂₁N₅O₂; Вирахувано: N, 20,63; Знайдено: N, 20,61.

3-(2-Бензил-7-метил-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)пропанова кислота. Вихід: 78,3%; Т.пл. 210-212°C (уксусная кислота); ИК, см⁻¹: 3030, 3008, 2925, 2851, 2526, 1714, 1625, 1561, 1530, 1492, 1466, 1432, 1394, 1343, 1324, 1294, 1262,

1189, 1155, 1120, 1032, 1023, 1003, 986, 966, 926, 878, 838, 809, 796, 771, 745, 731, 705, 697, 661, 636, 609; ^1H ЯМР: $\delta = 11.67$ (с, 1H, -COOH), 8.42 (д, 1H, $J=8.0$, H-10), 7.69 (д, 1H, $J=7.8$, H-8), 7.45 (т, 1H, $J=7.8$, H-9), 7.32-7.27 (м, 4H, H-2', 3', 5', 6'), 7.20 (м, 1H, H-4'), 4.01 (с, 2H, -CH₂Ph), 3.54 (т, 2H, $J=6.6$, -CH₂CH₂COOH), 2.97 (т, 2H, $J=6.6$, -CH₂CH₂COOH); LC-MS, $m/z=348$ [M+2], 347 [M+1]; Емпірична формула C₂₀H₁₈N₄O₂; Вирахувано: N, 16.17; Знайдено: N, 16.18.

3-(2-Фенетіл-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)пропанова кислота. Вихід: 86,7%; Т.пл. 126-128°C (уксусная кислота); ИК, см⁻¹: 3207, 3155, 3085, 3062, 3026, 2925, 2858, 2653, 2510, 1712, 1682, 1628, 1587, 1563, 1496, 1469, 1455, 1422, 1391, 1364, 1346, 1320, 1289, 1271, 1224, 1201, 1183, 1159, 1125, 1076, 1065, 1040, 1027, 985, 959, 909, 870, 843, 779, 768, 752, 699, 673, 655, 618; LC-MS, $m/z=348$ [M+2], 347 [M+1]; Емпірична формула C₂₀H₁₈N₄O₂; Вирахувано: N, 16.18; Знайдено: N, 16.17.

3-(2-Феніл-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хінозолін-5-іл)пропанова кислота.

Вихід: 72,3%; Т.пл. 240-241°C (уксусная кислота); ИК, см⁻¹: 2902, 1713, 1623, 1606, 1561, 1525, 1477, 1445, 1429, 1384, 1350, 1320, 1300, 1274, 1175, 1151, 1136, 1111, 1100, 1077, 1026, 988, 957, 921, 877, 787, 771, 743, 722, 690, 671, 630, 614; ^1H ЯМР: $\delta=12.34$ (с, 1H, -COOH), 8.52 (д, 1H, $J=8.0$, H-10), 8.33 (д, 2H, H-2', 6'), 8.02 (д, 1H, $J=8.0$, H-7), 7.94 (т, 1H, $J=7.8$, H-8), 7.81 (т, 1H, $J=7.8$, H-9), 7.62-7.58 (м, 3H, H-3', 4', 5'), 3.63 (т, 2H, $J=6.6$, -CH₂CH₂COOH), 3.03 (т, 2H, $J=6.6$, -CH₂CH₂COOH); LC-MS, $m/z=320$ [M+2], 319 [M+1]; Емпірична формула C₁₈H₁₄N₄O₂; Вирахувано: N, 17.62; Знайдено: N, 17.60.

3-(2-(Тієніл-2)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)пропанова кислота: Вихід 69,6%, Т.пл. 284-286°C (уксусная кислота). ИК, см⁻¹: 2915; 1731; 1633; 1617; 1600; 1570; 1531; 1519; 1485; 1464; 1407; 1344; 1296; 1249; 1224; 1178; 1165; 1110; 1095; 1045; 993; 968; 928; 887; 852; 795; 772; 750; 736; 725; 691; 668; 626. ^1H ЯМР: $\delta=12.34$ (с, 1H, -COOH), 8.52 (д, 1H, $J=8.0$, H-10), 8.39 (д, 1H, $J=3.9$, H-3'), 8.02 (д, 1H, $J=8.0$, H-7), 7.94 (м, 2H, H-8, 5'), 7.81 (т, 1H, $J=7.8$, H-9), 7.30 (т, 1H, $J=3.9$, H-4'), 3.63 (т, 2H, $J=6.6$, -CH₂CH₂COOH), 3.03 (т, 2H, $J=6.6$, -CH₂CH₂COOH); LC-MS, $m/z=355$ [(M+3)⁺], 353 (M⁺). Емпірична формула C₁₅H₁₁N₄O₂S; Вирахувано: N, 18.62; Знайдено: N, 18.60.

Загальний спосіб одержання (2-R1-7-R2-8-R3-9-R4-10-R5-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бутанових кислот (I). До розчину 0,01M заміщеного [2-(5-R-2H-[1,2,4]тріазол-3-іл)феніл] аміну (II) в 15мл ДМФА або діоксану або льодяної оцтової кислоти додають 1,25г (0,011M) глутарового ангідриду (III) та кип'яють протягом 4-6 годин. Розчинник видаляють у вакуумі і після охолодження додають метанол. Утворений осад відфільтровують та промивають на фільтрі 10мл діетилового ефіру, сушать.

(2-Метил-8-етокси-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бутанова кислота. Вихід: 86,7%; Т.пл. 191-194°C (уксусная кислота); ИК, см⁻¹: 2917, 2849, 2715, 2649, 2577, 2509, 1720, 1626, 1563,

1536, 1504, 1472, 1455, 1415, 1396, 1378, 1347, 1332, 1307, 1279, 1250, 1181, 1114, 1060, 1043, 999, 981, 941, 908, 878, 784, 770, 745, 710, 670, 634; LC-MS, $m/z=392$ [M+2], 391 [M+1]; Емпірична формула C₂₂H₂₂N₄O₃; Вирахувано: N, 14.35; Знайдено: N, 14.37.

(2-Бензил-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бутанова кислота. Вихід: 86,6%; Т.пл. 167-169°C (уксусная кислота); ИК, см⁻¹: 3031, 3009, 2971, 2921, 2655, 2584, 1717, 1630, 1562, 1532, 1495, 1468, 1457, 1430, 1416, 1398, 1367, 1337, 1312, 1278, 1253, 1198, 1185, 1158, 1115, 1057, 1035, 985, 968, 911, 881, 776, 738, 731, 706, 693, 673, 658, 636, 614; LC-MS, $m/z=348$ [M+2], 347 [M+1]; Емпірична формула C₂₀H₁₈N₄O₂; Вирахувано: N, 16.14; Знайдено: N, 16.17.

(2-Фенетіл-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бутанова кислота.

Вихід: 61,1%; Т.пл. 186-190°C (уксусная кислота); ИК, см⁻¹: 3022, 2973, 2940, 2861, 2821, 2736, 2660, 2591, 1716, 1627, 1612, 1562, 1535, 1500, 1470, 1454, 1416, 1400, 1371, 1343, 1317, 1279, 1255, 1220, 1199, 1189, 1158, 1143, 1117, 1073, 1058, 1029, 985, 969, 913, 850, 776, 747, 696, 675, 664, 638, 614; LC-MS, $m/z=362$ [M+2], 361 [M+1]; Емпірична формула C₂₁H₂₀N₄O₂; Вирахувано: N, 15.53; Знайдено: N, 15.54.

(2-Феніл-8,9-диметокси-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бутанова кислота. Вихід: 52,4%; Т.пл. 199-202°C (уксусная кислота); ИК, см⁻¹: 3056, 2982, 2931, 2908, 2864, 2847, 2720, 2652, 2604, 1713, 1628, 1605, 1565, 1534, 1519, 1478, 1443, 1393, 1350, 1321, 1299, 1282, 1272, 1222, 1174, 1134, 1105, 1070, 1037, 1022, 991, 961, 923, 892, 877, 851, 791, 782, 765, 747, 721, 689, 669, 653; LC-MS, $m/z=408$ [M+2], 407 [M+1]; Емпірична формула C₂₂H₂₂N₄O₄; Вирахувано: N, 13.78; Знайдено: N, 13.76.

Дослідження антигіпоксичної активності в умовах моделювання порушень мозкового кровообігу за допомогою антиортостатичної гіпокінезії.

Досліди проводились на кролях породи «Шиншилла» з попередньо вживленими у кору великих напівкуль, таламус та гіпоталамус ігловитими платиновими електродами [Бекетов А.И., Сапегин И.Д., Полевик И.В. Экспериментальное (доклиническое) изучение фармакологических средств, влияющих на мозговое кровообращение: методические рекомендации. - Киев: "Авиценна", 2002. - 33с.]. Координати структур визначали відповідно до атласу стерео-таксичних досліджень на мозку кролика [Monier M., Gangloff M. Atlas for stereotaxic brain research on the conscious rabbit. - Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1961. - 145p.]. Напруга кисню у тканинах вказаних структур вивчали методом полярографії [Березовский В.А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека. - Киев: Наукова думка, 1975. - 280с.; Коваленко Е.А., Березовский В.А., Эпштейн И.М. Полярографическое определение кислорода в организме. - М.: Медицина, 1975. - 231 с.]. Одержані дані без вирахувань абсолютних значень рО₂, безпосередньо призводили до \pm % до

вихідного рівня, який приймали за 100 %. Моделювання антиортостатичної гіпокінезії з кутом нахилу 45° головою донизу, проводили на спеціальному стенді (розроблений на кафедрі фармакології КДМУ ім. С.І.Георгиевського) [Полевик И.В. Влияние верапамила и нимодипина на мозговой кровоток и цереброваскулярную реактивность в покое и при антиортостатическом воздействии: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.25 /Ростов-на Дону, 1991. - 21с.; Сапегин И.Д. Влияние пикамила и фенибута на мозговое кровообращение при моделировании гемодинамических нарушений, связанных с болезнью движения: Автореф. дисс.... канд. мед. наук: 14.00.25 /Киев, 1993. – 20с.].

Досліджувані сполуки вводили у вигляді суспензій (до наважки речовини додавали 0,3мл ТВІН-80) перорально у дозі 10мг/кг за 30 хвилин до

переводу тварин в антиортостатичне положення. У якості препарату порівняння використовували пірацетам у дозі 250мг/кг, який вводили у вигляді водного розчину перорально, також за 30 хвилин до переводу тварин в антиортостатичне положення.

Препарат порівняння «Пірацетам» проявляє помірну антигіпоксичну активність, зменшуючи при цьому pO_2 найбільш виражено у гіпоталамусі (табл.). Досліджувані сполуки найбільш ефективно сприяли зниженню pO_2 у даній структурі, що можна пояснити їх кращим проникненням через гематоенцефалічний бар'єр у гіпоталамусі. Важливим є те, що досліджувані сполуки у більшості випадків суттєво відрізнялись від пірацетаму як по ступеню антигіпоксичної активності, так і по її прояву у відповідних структурах мозку.

Таблица

Зміни напруги кисню (pO_2) у тканинах мозку кролів
при АОП без застосування препаратів і на фоні дії досліджуваних сполук

Показник	Зміни показника у \pm % до вихідного рівня (через 2 години впливу)			
	Сполука	Кора	Таламус	Гіпоталамус
M	Контроль	-29,22	-25,13	-19,28
$\pm m$		1,97	1,32	0,51
P		<0,01	<0,01	<0,01
M	SI-70	15,35	3,61	6,24
$\pm m$		3,15	1,40	1,80
P		<0,01	>0,05	<0,01
M	SI-71	26,45	15,69	17,92
$\pm m$		1,96	1,58	2,57
P		<0,01	<0,01	>0,01
M	Пірацетам	-18,54	-21,07	-4,37
$\pm m$		2,64	1,85	0,94
P		<0,01	<0,01	<0,01

Таким чином, заявлено нові (2-R-7-R1-8-R2-9-R3-10-R4-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)алкілкарбонові кислоти, які можуть бути відтворені в умовах вітчизняних промислових хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання;

синтезовані з доступних вихідних реагентів, мають низьку токсичність вихідних речовин та кінцевих продуктів, а також проявляють антигіпоксичну активність і являються потенційними ноотропними лікарськими засобами.