



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79229** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2012 13465</p> <p>(22) Дата подання заявки: 26.11.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2013</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2013, Бюл.№ 7</p>	<p>(72) Винахідник(и): Степанюк Георгій Іванович (UA), Тозюк Олена Юріївна (UA), Коваленко Сергій Іванович (UA), Чорноіван Наталія Георгіївна (UA), Антипенко Людмила Миколаївна (UA), Антипенко Олексій Миколайович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(54) 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліни, що підвищують фізичну витривалість організму

(57) Реферат:

5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліни, що підвищують фізичну витривалість організму, в яких R позначає гідроген, натрій, калій, алкіл-, циклоалкіл-, арилалкіл-, гетерилалкіл-, аміноалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідроксо(оксо)алкіл-, карбоксилалкіл-, алкоксикарбонілалкіл-, амінокарбонілалкіл-, гідразинокарбонілалкіл-; R₁, R₂, R₃, R₄, кожний незалежно один від одного, позначають водень, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-.

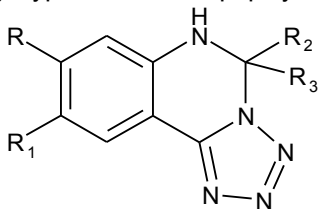
UA 79229 U

Корисна модель належить до хімії біологічно активних сполук і може бути використана у фармації, фармакології та медицині для створення нових лікарських засобів і стосується 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназолінів, що підвищують фізичну витривалість організму.

Лікарські засоби з вказаними властивостями об'єднані у групу актопротектори, які до того ж здатні попереджати пошкоджуючий вплив виснажливих навантажень, гіпоксії, гіподинамії тощо. На сьогоднішній день арсенал актопротекторів обмежений практично одним бемітилом, який не завжди задовольняє вимоги практичної медицини у зв'язку з недостатньою ефективністю (Фармакологическая коррекция физической работоспособности / Под ред. Самойлова Н.Н. - М.: Зеркало, 2002. - 120 с.) та наявністю побічних ефектів (надлишок психоактивуючої дії та порушення засинання (Бемитил (bemitylum) - антигіпоксанти, актопротектори: фармакологические эффекты и клиническое применение в медицине: Информ. бюл. / Э.С. Питкевич, М.О. Лозинский, А.Н. Лызики и др. - К.: 2001. - 44 с.), зміна структури поведінки людини і тварин в звичайних умовах та після фізичного навантаження (Цублова Е.Г. Изучение психоэмоционального статуса лабораторных животных под влиянием химического соединения с актопротекторной активностью // Фундаментальные проблемы фармакологи: сб. тез. 2-ого Съезда Рос. Научн. общества фармакологов. - М., 2003. - Ч. 2. - С. 267). При застосуванні даного препарату можливі алергічні реакції, гіперемія обличчя, біль в епігастрії (Машковский М.Д. Лекарственные средства - М.: "Новая волна", 2006. - 1206 с). Бемітил протипоказаний при гіпоглікемії, артеріальній гіпертензії та глаукомі (Шабанов П.Д. Метапрот - новый противоастенический препарат с психоактивирующими свойствами // Русс. мед. ж-ал. - 2009. - №20. - С. 1406-1408).

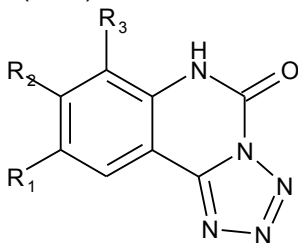
Виходячи із наведених даних, сьогодні ведеться активний пошук речовин з актопротекторними властивостями серед різних класів органічних та неорганічних сполук, придатних для створення нового лікарського засобу з вказаною дією (Стратиенко Е.Н. Поиск и изучение новых химических соединений, повышающих физическую работоспособность: Автореферат дис. д. мед. н.: 14.00.25 "Фармакология, клиническая фармакология". - М.: 2003. - 32 с; Цибанев А.В. Поиск средств, повышающих физическую работоспособность и процессы постановления среди производных имидазо(1,2-а)-бензимидазола, проявляющих антиоксидантную активность: Автореферат дис. к. биол. п.: 14.00.25 "Фармакология". - Волгоград, 1991. - 32 с).

5,5-Дизаміщені 5,6-дигідротетразоло[1,5-с]хіназоліну, що проявляють бронходилаторну (Pat. USA 3,835,137 C07D 51/48. Bronchodilator 5,6-dihydro-tetrazolo[1.5-c]quinazolines / Wagner E. R. (USA); The Dow Chemical Company; Заявл. 13.10.1972; Опубл. 10.09.1974) було обрано за структурний аналог, формули Ia:



R=H, OMe; R₁=H, OMe; R=R₁=-O(CH₂)₂O-;
R₂=H, Me; R₃=H, Me, Et, i-Pr, COOH; R₂=R₃=(CH₂)₄-

Найбільш близьким аналогом до сполук, що заявляються є тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-он (Pat. USA 3,838.126 C07D 51/46. Bronchodilating tetrazolo[1.5-c]quinazolin-5(6H)-ones / Wagner E. R. (USA); The Dow Chemical Company; Заявл. 13.10.1972; Опубл. 24.09.1974), формули Ib:



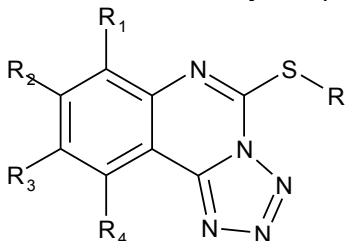
R₁=H, OMe, Cl, NO₂; R₂=H, Me, CF₃, OMe, Cl;
R₁=R₂=-O(CH₂)₂O-; R₃=H, Cl

Спільною суттєвою ознакою аналога та корисної моделі, є те, що аналог та корисна модель відносяться до 5,5-заміщених 5,6-дигідро-тетразоло[1,5-с]хіназолінів. Проте аналог, по-перше, по відношенню до корисної моделі є гідрованим структурним ізомером, а саме 5,6-дигідро-

тетразоло[1,5-с]хіназоліном, а не тетразоло[1,5-с]хіназоліном; по-друге, в положенні 5 містить оксо-групу, а не тіо-, тіоалкільні, тіоалкіларильні, тіоалкілкарбоксільні групи тощо.

В основу корисної моделі "5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліни, що підвищують фізичну витривалість організму" поставлено задачу пошуку серед похідних 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназолінів речовин, спроможних підвищувати фізичну витривалість організму і придатних для створення на їх основі нового актопротектора, конкурентоспроможного з бемітилом.

Поставлена задача вирішується тим, що пропонуються нові сполуки - 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліни, що підвищують фізичну витривалість організму, формули II:



в яких R позначає гідроген, натрій, калій, алкіл-, циклоалкіл-, арилалкіл-, гетерилалкіл-, аміноалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідроксо(оксо)-алкіл-, карбоксіалкіл-, алкоксикарбоніалкіл-, амінокарбоніалкіл-, гідразінокарбоніалкіл-; R₁, R₂, R₃, R₄, кожний незалежно один від одного, позначає водень, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-.

Винахід ілюструється прикладами отримання сполук формули II, що заявляються.

Приклад 1.

До розчину 1,0 (0,0062 моль) 5-(2'-амінофеніл)-1Н-тетразолу (0,0062 моль) у 5 мл пропанол-2-олу додають 1,0 (0,0062 моль) калієвої солі етилксантогенату. Суміш кип'яють протягом 3 годин, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають пропан-2-олом. Сушать.

Калієва сіль 5-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну (1). Вихід: 65,60 %, Т.пл. 240-245 °С. ¹Н ЯМР (500 МГц): δ (ppm) 8,20 (д, J = 7,78, 1Н, Н-10), 7,69 (дд, J = 8,22, 7,12, 1Н, Н-7), 7,56 (т, J = 8,34, 1Н, Н-9), 7,36 (т, J = 7,45, 1Н, Н-8). ІЧ (см⁻¹): 1621, 1566, 1504, 1472, 1452, 1442, 1358, 1323, 1314, 1302, 1274, 1253, 1211, 1136, 1113, 1103, 1040, 1006, 985, 971, 925, 851, 767, 716, 671, 631, 607. УФ (нм): 213, 234, 368. Структурна формула: C₈H₅N₅S. Вирахувано: С, 47,28; Н, 2,48; N, 34,46; S, 15,78. Знайдено: С, 47,25; Н, 2,53; N, 34,45; S, 15,75.

Приклад 2.

До суспензії 0,95 г (0,004 моль) калієвої солі тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіону у 15 мл пропан-2-олу додають 0,0044 моль відповідного галогенпохідного. Суміш кип'яють протягом 30-180 хв., охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою. Сушать та кристалізують з необхідного розчинника.

5-(Метилтіо)тетразоло[1,5-с]хіназолін (2). Вихід: 80,55 %, Т.пл. 158-160 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 8,51 (д, J = 7,20, 1Н, Н-10), 8,12-7,91 (м, 2Н, Н-7,9), 7,80 (т, J = 6,57, 1Н, Н-8), 2,86 (с, 3Н, CH₃). ІЧ (см⁻¹): 3383, 2973, 2917, 2849, 1725, 1616, 1586, 1516, 1486, 1472, 1446, 1379, 1311, 1275, 1251, 1208, 1156, 1135, 1101, 1035, 985, 964, 903, 875, 846, 761, 712, 686, 640, 630. УФ (нм): 222, 248, 291, 322. Структурна формула: C₉H₇N₅S. Вирахувано: С, 49,76; Н, 3,25; N, 32,24; S, 14,76. Знайдено: С, 49,79; Н, 3,23; N, 32,21; S, 14,79.

5-(Фенілетилтіо)тетразоло[1,5-с]хіназолін (3). Вихід: 70,65 %, Т.пл. 118-120 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 8,50 (д, J = 7,71, 1Н, Н-10), 8,06 (д, J = 7,85, 1Н, Н-7), 8,00 (т, J = 7,56, 1Н, Н-9), 7,81 (т, J = 6,86, 1Н, Н-8), 7,41 (д, J = 6,47, 2Н, Ph-3,5), 7,36 (т, J = 6,59, 2Н, Ph-2,6), 7,29-7,22 (м, 1Н, Ph-4), 3,72 (т, J = 6,42, 2Н, SCH₂), 3,17 (т, J = 6,52, 2Н, CH₂Ph). ІЧ (см⁻¹): 3063, 3026, 2921, 2850, 1951, 1876, 1723, 1619, 1586, 1561, 1487, 1473, 1451, 1400, 1382, 1321, 1277, 1262, 1230, 1214, 1162, 1138, 1108, 1072, 1036, 981, 967, 912, 848, 828, 773, 759, 712, 695, 642. УФ (нм): 222, 249, 294, 323. ХР-МС: m/z=308 [M+H]⁺. Структурна формула C₁₆H₁₃N₅S. Вирахувано: С, 62,52; Н, 4,26; N, 22,78; S, 10,43. Знайдено: С, 62,54; Н, 4,28; N, 22,74; S, 10,40.

5-(3-Хлоропропілтіо)тетразоло[1,5-с]хіназолін (4). Вихід: 58,09 %, Т.пл. 76-78 °С. ¹Н ЯМР(400 МГц): δ (ppm) 8,52 (д, J = 7,81, 1Н, Н-10), 8,02 (м, 2Н, Н-7,9), 7,82 (т, J = 7,24, 1Н, Н-8), 3,85 (т, J = 6,21, 2Н, CH₂Cl), 3,62 (т, J = 6,84, 2Н, SCH₂), 2,33 (т, J = 6,30, 2Н, SCH₂CH₂). ІЧ (см⁻¹): 3096, 3066, 3041, 3016, 2945, 2913, 2848, 1615, 1585, 1557, 1488, 1472, 1445, 1378, 1351, 1322, 1310, 1263, 1210, 1162, 1136, 1100, 1076, 1033, 1022, 967, 951, 875, 861, 799, 772, 712, 695, 683, 641, 631, 604. ХР-МС: m/z = 280 [M+H]⁺. Структурна формула C₁₁H₁₀ClN₅S. Вирахувано: С, 47,23; Н, 3,60; N, 25,03; S, 11,46. Знайдено: С, 47,20; Н, 3,63; N, 25,06; S, 11,44.

2-(Тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)етанол (5). Вихід: 70,38 %, Т.пл. 210-212 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 14,39 (уш.с, 1Н, OH), 8,34 (д, J = 7,89, 1Н, Н-10), 7,88 (д, J = 7,82, 1Н, Н-7), 7,71 (т,

J = 8,28, 1H, H-9), 7,60 (т, J = 7,60, 1H, H-8), 3,40 (с, 4H, (CH₂)₂). ІЧ (см⁻¹): 3271, 3236, 3220, 3180, 3142, 3108, 3077, 3031, 2996, 2927, 2761, 1753, 1630, 1593, 1557, 1537, 1519, 1477, 1460, 1364, 1316, 1290, 1273, 1229, 1162, 1111, 1055, 987, 966, 955, 902, 865, 779, 753, 733, 707, 690, 656, 632, 610. УФ (нм): 227, 250, 310, 339. Структурна формула C₁₀H₉N₅OS. Вирахувано: С, 48,57; Н, 3,67; N, 28,32; S, 12,97. Знайдено: С, 48,60; Н, 3,65; N, 28,35; S, 13,99.

4-Нітро-2-((тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)метил)фенол (6 KB-51). Вихід: 81,13 %, Т. пл. 204-206 °С. ¹H ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 11,68 (уш.с, 1H, OH), 8,51 (д, J = 7,82, 1H, H-10), 8,65 (д, J = 2,64, 1H, Ph-6), 8,16 (д, J = 8,15, 1H, Ph-4), 8,06 (м, 2H, H-7,9), 7,82 (т, J = 7,51, 1H, H-8), 7,04 (д, J = 8,98, 1H, Ph-3), 4,74 (с, 2H, SCH₂). ІЧ (см⁻¹): 3111, 2917, 2850, 1615, 1589, 1521, 1489, 1454, 1440, 1403, 1380, 1334, 1291, 1279, 1246, 1233, 1172, 1148, 1128, 1111, 1079, 1051, 1023, 972, 936, 908, 883, 843, 825, 780, 742, 713, 681, 669, 661, 639. УФ (нм): 223, 247, 295, 322. ХР-МС: m/z=355 [M + H]⁺. Структурна формула C₁₅H₁₀N₆O₃S. Вирахувано: С, 50,84; Н, 2,84; N, 23,72; S, 9,05. Знайдено: С, 50,87; Н, 2,81; N, 23,75; S, 9,08.

1-Феніл-2-((тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)етанон (7 KB-41). Вихід: 50,53 %, Т.пл. 158-160 °С. ¹H ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 8,51 (д, J = 7,79, 1H, H-10), 8,18 (м, 2H, H-7,9), 7,92 (т, J = 7,67, 1H, H-8), 7,78 (дд, J=7,67, 2H, Ph-2,6), 7,65 (т, J = 6,76, 3H, Ph-3,4,5), 5,22 (с, 2H, SCH₂). ІЧ (см⁻¹): 3061, 3036, 3004, 2957, 2916, 2848, 1997, 1961, 1923, 1882, 1843, 1675, 1619, 1586, 1562, 1536, 1492, 1478, 1448, 1381, 1326, 1293, 1276, 1214, 1195, 1186, 1164, 1106, 1079, 1036, 993, 981, 969, 884, 787, 770, 755, 714, 688, 649, 629, УФ (нм): 224, 248, 291, 321. ХР-МС: m/z=322 [M + H]⁺. Структурна формула: C₁₆H₁₁N₅OS. Вирахувано: С, 59,80; Н, 3,45; N, 21,79; S, 9,98. Знайдено: С, 59,84; Н, 3,41; N, 21,77; S, 9,95.

2-(Тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)-1-(4-метилфеніл)етанон (8 KB-40). Вихід: 74,54 %, Т.пл. 154-158 °С. ¹H ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 8,51 (д, J = 7,76, 1H, H-10), 8,07 (м, H-7,9), 7,98-7,84 (м, 2H, Ph-2,6), 7,79 (т, J = 7,46, 1H, H-8), 7,44 (д, J = 7,62, 2H, Ph-3,5), 5,19 (с, 2H, SCH₂), 2,42 (с, 3H, CH₃). ІЧ (см⁻¹): 3065, 2952, 2915, 2849, 1999, 1960, 1941, 1923, 1844, 1802, 1695, 1673, 1618, 1601, 1583, 1538, 1489, 1479, 1453, 1402, 1381, 1319, 1297, 1276, 1256, 1217, 1205, 1195, 1183, 1163, 1147, 1121, 1107, 1037, 996, 967, 897, 885, 848, 808, 785, 772,740, 713, 687, 668, 643, 604. УФ (нм): 224, 249, 294, 322, ХР-МС: m/z=336 [M + H]⁺. Структурна формула: C₁₇H₁₃N₅OS. Вирахувано: С, 60,88; Н, 3,91; N, 20,88; S, 9,56. Знайдено: С, 60,85; Н, 3,94; N, 20,85; S, 9,54.

1-(4-Метоксифеніл)-2-((тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)етанон (9). Вихід: 71,15 %, Т.пл. 155-157 °С. ¹H ЯМР (500 МГц): δ (ppm) 8,52 (д, J = 7,97, 1H, H-10), 8,16 (д, J = 8,21, 2H, H-7, Ph-2), 7,94 (т, J = 7,49, 1H, H-9), 7,80 (т, J = 7,58, 1H, H-8), 7,73 (д, J = 8,15, Ph-6), 7,16 (д, J = 8,26, 2H, Ph-3,5), 5,18 (с, 2H, SCH₂), 3,91 (с, 3H, OCH₃). ¹³C ЯМР (500 МГц): δ (ppm) 191,50 (C=O), 164,15 (Ph-4), 149,32 (C-5), 146,44 (C-7a), 143,42 (C-11), 134,32 (C-8), 131,39 (Ph-2,6), 129,11 (Ph-1), 129,02 (C-7), 127,42 (C-9), 124,78 (C-10), 114,64 (C-10a), 114,38 (Ph-3,5), 56,19 (OCH₃), 38,80 (SCH). ІЧ (см⁻¹): 3059, 3007, 2968, 2915, 2838, 1665, 1616, 1600, 1576, 1489, 1479, 1453, 1419, 1382, 1328, 1312, 1302, 1277, 1254, 1200, 1176, 1108, 1033, 1008, 994, 967, 881, 829, 800, 788, 771, 715, 686, 606. Структурна формула: C₁₈H₁₅N₅O₃S. Вирахувано: С, 56,68; Н, 3,96; N, 18,36; S, 8,41. Знайдено: С, 56,70; Н, 3,94; N, 18,38; S, 8,44.

1-(2,5-Диметоксифеніл)-2-((тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)етанон (10 KB-54). Вихід: 77,46 %, Т.пл. 180-186 °С. ¹H ЯМР (500 МГц): δ (ppm) 8,52 (д, J = 7,85, 1H, H-10), 7,97 (т, J = 7,66, 1H, H-7), 7,81 (т, J = 7,59, 1H, H-9), 7,78 (т, J = 8,13, 1H, H-8), 7,28-7,19 (м, 3H, Ph-3,4,5), 5,06 (с, 2H, CCH₂), 4,00 (с, 3H, 2-OCH₃), 3,76 (с, 3H, 5-OCH₃). ІЧ (см⁻¹): 3059, 3016, 2988, 2945, 2833, 1665, 1619, 1585, 1563, 1494, 1475, 1460, 1453, 1413, 1383, 1372, 1328, 1286,1264, 1222, 1155,1137, 1107, 1048, 1037, 1023, 980, 967, 913, 887, 869, 822, 771, 710, 689, 647, 632, 621. ХР-МС: m/z=382 [M+H]⁺. Структурна формула: C₁₈H₁₅N₅O₃S. Вирахувано: С, 56,68; Н, 3,96; N, 18,36; S, 8,41. Знайдено: С, 56,70; Н, 3,94; N, 18,38; S, 8,44.

2-(Тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)оцтова кислота (11). Вихід: 76,66 %, Т.пл. 156-158 °С. ¹H ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 13,54-12,90 (с, 1H, COOH), 8,47 (д, J = 7,84, 1H, H-10), 7,95 (дд, J = 8,14, 2H, H-7,9), 7,80 (т, J = 7,26, 1H, H-8), 4,35 (с, 2H, CH₂). ІЧ (см⁻¹): 2997, 2913, 2711, 2593, 1705, 1619, 1591, 1560, 1521, 1493, 1476, 1455, 1423, 1379, 1328, 1303, 1278, 1251, 1221, 1175, 1142, 1111, 1040, 982, 971, 922, 911, 785, 779, 753, 713, 690, 673, 647, 632. УФ (нм): 222, 248, 290, 321. ХР-МС: m/z=262 [M + H]⁺. Структурна формула: C₁₀H₇N₅O₂S. Вирахувано: С, 45,97; Н, 2,70; N, 26,81; S, 12,27. Знайдено: С, 46,00; Н, 2,73; N, 26,84; S, 12,23.

3-(Тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)пропанова кислота (12). Вихід: 82,02 %, Т.пл. 170-172 °С. ¹H ЯМР: δ (ppm) 12,35 (с, 1H, COOH), 8,52 (д, J = 7,85, 1H, H-10), 8,00 (м, 2H, H-7,9), 7,78 (т, J = 7,24, 1H, H-8), 3,65 (т, 2H, CH₂), 2,88 (т, 2H, CH₂). ІЧ (см⁻¹): 2968, 2923, 2874, 2850, 2799, 2733, 2585, 2484, 1619, 1587, 1563, 1487, 1471, 1453, 1433,-1382, 1357, 1318, 1289, 1278, 1212, 1198, 1178, 1158, 1142, 1105, 1070, 1035, 1007, 977, 966, 914, 876, 789, 780, 772, 732, 714, 687, 645.

ХР-МС: $m/z=303$ $[M + H]^+$. Структурна формула: $C_{14}H_{18}N_6S$. Вирахувано: С, 55,61; Н, 6,00; N, 27,79; S, 10,60. Знайдено: С, 47,95; Н, 3,34; N, 25,41; S, 11,62.

3-Метил-2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)бутанова кислота (13). Вихід: 71,70 %, Т.пл. 169-172 °С. ІЧ (cm^{-1}): 2966, 2928, 2895, 2871, 2836, 2635, 2521, 1709, 1629, 1619, 1590, 1559, 1539, 1520, 1493, 1477, 1460, 1451, 1429, 1390, 1368, 1326, 1300, 1291, 1273, 1256, 1162, 1110, 1055, 1038, 981, 966, 923, 846, 770, 752, 723, 713, 690, 9555, 632, 609. Структурна формула: $C_{13}H_{13}N_5OS$. Вирахувано: С, 51,47; Н, 4,32; N, 23,09; S, 10,57. Знайдено: С, 51,50; Н, 4,29; N, 23,12; S, 10,56.

Метил 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (14). Вихід: 52,67 %, Т.пл. 109-111 °С. 1H ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 8,53 (д, J = 7,78, 1H, H-10), 8,07-7,92 (м, 2H, H-7,9), 7,84 (т, J = 7,32, 1H, H-8), 4,44 (с, 2H, CH_2), 3,76 (с, 3H, OCH_3). ІЧ (cm^{-1}): 3069, 3031, 2990, 2917, 2848, 2000, 1969, 1879, 1734, 1616, 1588, 1516, 1489, 1477, 1451, 1433, 1386, 1372, 1325, 1299, 1277, 1248, 1201, 1167, 1106, 1035, 1022, 992, 980, 966, 966, 888, 778, 712, 685, 644. УФ (нм): 221, 248, 289, 321. ХР-МС: $m/z=277$ $[M + H]^+$. Структурна формула: $C_{11}H_9N_5O_2S$. Вирахувано: С, 47,99; Н, 3,30; N, 25,44; S, 11,65. Знайдено: С, 48,01; Н, 3,34; N, 25,43; S, 11,61.

Етил 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (15 КВ-31). Вихід: 86,41 %, Т.пл. 136-138 °С. 1H ЯМР: δ (ppm) 8,55 (д, 1H, H-10), 7,95 (м, 2H, H-7,9), 7,82 (т, J = 7,32, 1H, H-8), 4,26 (с, 2H, CCH_2), 4,20 (т, 2H, OCH_2), 1,32 (дд, 2H, CH_3). ІЧ (cm^{-1}): 3013, 2983, 2938, 2849, 2313, 1731, 1617, 1588, 1490, 1472, 1450, 1384, 1365, 1325, 1300, 1276, 1248, 1194, 1146, 1105, 1037, 1026, 977, 967, 901, 862, 845, 773, 713, 689, 646, 631, 604. УФ (нм): 222, 248, 289, 321. ХР-МС: $m/z=290$ $[M + H]^+$. Структурна формула: $C_{12}H_{11}N_5O_2S$. Вирахувано: С, 49,82; Н, 3,83; N, 24,21; S, 11,08. Знайдено: С, 49,84; Н, 3,82; N, 24,25; S, 11,12.

Бутил 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (16 КВ-56). Вихід: 78,90 %, Т.пл. 56-57 °С. 1H ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 8,52 (д, J = 7,76, 1H, H-10), 8,01 (д, J = 7,86, 1H, H-7), 7,92 (т, J = 8,11, 1H, H-9), 7,83 (т, J = 7,46, 1H, H-8), 4,42 (с, 2H, CCH_2), 4,16 (т, J = 6,33, 2H, OCH_2), 1,65-1,53 (м, 2H, OCH_2CH_2), 1,30 (дд, J = 14,66, 7,22, 2H, CH_2CH_3), 0,82 (т, J = 7,29, 3H, CH_3). УФ (нм): 222, 248, 289, 321. ХР-МС: $m/z=318$ $[M + H]^+$. Структурна формула: $C_{14}H_{15}N_5O_2S$. Вирахувано: С, 52,98; Н, 4,76; N, 22,07; S, 10,10. Знайдено: С, 52,95; Н, 4,73; N, 22,06; S, 10,09.

Етил 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)бутаноат (17). Вихід: 43,32 %, Т.пл. 78-79 °С. 1H ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 8,53 (д, J = 7,76, 1H, H-10), 8,14-7,92 (м, 2H, H-7,9), 7,84 (т, J = 7,23, 1H, H-8), 4,80 (т, J = 6,61, 1H, CH), 4,23 (кв, J = 6,92, 2H, OCH_2CH_3), 2,27-2,01 (м, 2H, $CHCH_2CH_3$), 1,24 (т, J = 6,95, 3H, OCH_2CH_3), 1,10 (т, J = 7,23, 3H, $CHCH_2CH_3$). ІЧ (cm^{-1}): 2977, 2933, 2878, 2849, 1734, 1617, 1589, 1562, 1491, 1472, 1450, 1382, 1369, 1341, 1325, 1274, 1207, 1153, 1102, 1035, 1024, 979, 968, 892, 880, 871, 809, 769, 713, 687, 674, 644, 604. УФ (нм): 222, 248, 291, 321. ХР-МС: $m/z=318$ $[M + H]^+$. Структурна формула: $C_{14}H_{15}N_5O_2S$. Вирахувано: С, 52,98; Н, 4,76; N, 22,07; S, 10,10. Знайдено: С, 52,95; Н, 4,79; N, 22,04; S, 10,12.

Метил 2-(4-хлорофеніл)-2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (18 КВ-34). Вихід: 85,50 %, Т.пл. 136-138 °С. 1H ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 8,54 (д, J = 7,84, 1H, H-10), 8,03 (м, H-7,9), 7,85 (т, J = 7,07, 1H, H-8), 7,39 (кв, J = 8,38, 4H, Ph-2,3,5,6), 5,10 (т, J = 7,19, 1H, CCH), 3,72 (с, 3H, OCH_3), 3,55-3,28 (м, 2H, CH_2Ph). ІЧ (cm^{-1}): 3099, 3072, 3046, 3000, 2981, 2952, 2846, 1735, 1617, 1589, 1558, 1530, 1491, 1475, 1447, 1433, 1410, 1384, 1344, 1326, 1300, 1278, 1240, 1195, 1172, 1158, 1094, 1039, 1015, 996, 972, 918, 881, 864, 850, 836, 811, 786, 771, 713, 686, 667, 645, 631. УФ (нм): 223, 249, 291, 321. ХР-МС: $m/z=400$ $[M + H]^+$. Структурна формула: $C_{18}H_{14}ClN_5O_2S$. Вирахувано: С, 54,07; Н, 3,53; N, 17,51; S, 8,02. Знайдено: С, 54,04; Н, 3,56; N, 17,53; S, 8,00.

Метил 2-(2,4-діхлорофеніл)-2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (19). Вихід: 92,21 %, Т.пл. 164-166 °С. 1H ЯМР (500 МГц): δ (ppm) 8,53 (д, J = 7,74, 1H, H-10), 8,04 (д, J = 7,78, 1H, H-7), 7,96 (т, J = 8,15, 1H, H-9), 7,85 (т, J = 7,31, 1H, H-8), 7,62-7,48 (м, 2H, Ph-5,6), 7,33 (д, J = 8,15, 1H, Ph-3), 5,17 (т, J = 7,42, 1H, CH), 3,74 (с, 3H, OCH_3), 3,66 (д, 7,86, 2H, $CHCH_2$). ІЧ (cm^{-1}): 3567, 3336, 3085, 2973, 2923, 2894, 1732, 1616, 1589, 1557, 1496, 1470, 1451, 1436, 1380, 1340, 1317, 1288, 1276, 1234, 1194, 1152, 1101, 1048, 1033, 986, 975, 963, 880, 859, 846, 819, 768, 736, 713, 703, 695, 668, 629. УФ (нм): 223, 249, 291, 321. ХР-МС: $m/z=436$ $[M + H]^+$. Структурна формула: $C_{18}H_{11}Cl_2N_5O_3S$. Вирахувано: С, 48,23; Н, 2,47; N, 15,62; S, 7,15. Знайдено: С, 48,21; Н, 2,45; N, 15,65; S, 7,12.

Етил 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)-3-(3-метилфеніл)-пропіонат (20). Вихід: 66,72 %, Т.пл. 136-138 °С. 1H ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 8,53 (д, J = 7,77, 1H, H-10), 8,01 (м, 2H, H-7,9), 7,84 (т, J = 7,12, 1H, H-8), 7,18 (т, J = 7,94, 3H, Ph-4,5,6), 7,06 (м, 2H, Ph-2), 5,03 (т, J = 7,12, 1H, CH), 4,15 (дд, J = 8,85, 2H, OCH_2), 3,45-3,28 (м, 2H, CH_2Ph), 2,27 (с, 3H, $PhCH_3$), 1,15 (т, J = 6,71, 3H, CH_2CH_3). ІЧ (cm^{-1}): 3346, 2974, 2918, 2849, 1722, 1619, 1589, 1489, 1472, 1448, 1370, 1326, 1310, 1296, 1275, 1251, 1224, 1173, 1149, 1092, 1034, 978, 966, 903, 878, 859, 770, 739, 712, 699, 674, 643, 606. УФ (нм): 217, 248, 291, 321. ХР-МС: $m/z=394$ $[M + H]^+$. Структурна формула:

$C_{20}H_{19}N_5O_2S$. Вирахувано: С, 61,05; Н, 4,87; N, 17,80; S, 8,15. Знайдено: С, 61,02; Н, 4,85; N, 17,83; S, 8,14.

Метил 4-((тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)метил)бензоат (21 KB-55). Вихід: 71,75 %, Т.пл. 138-140 °С. 1H ЯМР (500 МГц): δ (ppm) 8,51 (д, J = 7,87, 1H, H-10), 8,12 (д, J = 8,27, 1H, H-7), 7,92 (д, J = 8,39, 2H, H-7,9), 7,83 (т, J = 7,67, 1H, H-8), 7,79 (д, J = 8,17, 2H, Ph-3,5), 7,81 (д, J = 7,92, 2H), 4,85 (с, 2H, CH_2), 3,84 (с, 3H, OCH_3). ІЧ (cm^{-1}): 3064, 2992, 2944, 2919, 2842, 1943, 1712, 1615, 1586, 1557, 1521, 1488, 1474, 1449, 1433, 1414, 1383, 1324, 1307, 1275, 1246, 1192, 1177, 1161, 1102, 1036, 1016, 982, 966, 885, 875, 852, 837, 807, 795, 769, 731, 731, 711, 642, 618. УФ (нм): 221, 245, 289, 323, ХР-МС: $m/z=352$ [M + H]⁺. Структурна формула: $C_{17}H_{13}N_5O_2S$. Вирахувано: С, 58,11; Н, 3,73; N, 19,93; S, 9,12. Знайдено: С, 58,15; Н, 3,70; N, 19,96; S, 9,10.

Приклад 3.

До суспензії 0,95 г (0,004 моль) калієвої солі тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіону у 20 мл діоксану додають 0,0044 моль гідрохлориду галогеноалкіл(гетерил)аміну. Суміш кип'яять протягом 3 год., охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою. Сушать та кристалізують з необхідного розчинника.

N,N-Диметил-2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)етиламін (22 KB-23). Вихід: 58,39 %, Т.пл. 100-102 °С. 1H ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 8,50 (д, J = 7,74, 1H, P-10), 7,99 (м, H-7,9), 7,80 (т, J = 7,66, 1H, H-8), 3,63 (т, J = 6,46, 2H, CH_2), 2,84-2,68 (м, 2H, CH_2N), 2,28 (с, 6H, $(CH_3)_2$). ІЧ (cm^{-1}): 2932, 2861, 2821, 2780, 1620, 1588, 1562, 1532, 1488, 1477, 1453, 1425, 1380, 1326, 1294, 1274, 1252, 1218, 1153, 1139, 1127, 1111, 1097, 1063, 1034, 1015, 980, 962, 900, 871, 765, 711, 687, 638, 605. УФ (нм): 222, 249, 292, 322. ХР-МС: $m/z=275$ [M + H]⁺. Структурна формула: $C_{12}H_{14}N_6S$. Вирахувано: С, 52,54; Н, 5,14; N, 30,63; S, 11,69. Знайдено: С, 52,55; Н, 5,10; N, 30,65; S, 11,70.

N,N-Діетил-2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)етиламін (23). Вихід: 59,52 %, Т.пл. 176-178 °С. 1H ЯМР: δ (ppm) 8,52 (д, J = 7,76, 1H, H-10), 8,00 (м, 2H, H-7,9), 7,80 (т, 1H, H-8), 3,60 (т, 2H, J = 6,84, CH_2), 2,80 (м, 2H, CH_2N), 2,65 (м, 4H, $N(CH_2)_2$), 1,05 (м, 6H, $(CH_3)_2$). ІЧ (cm^{-1}): 2968, 2923, 2874, 2850, 2799, 2733, 2585, 2484, 1619, 1587, 1563, 1487, 1471, 1453, 1433, 1382, 1357, 1318, 1289, 1278, 1212, 1198, 1178, 1158, 1142, 1105, 1070, 1035, 1007, 977, 966, 914, 876, 789, 780, 772, 732, 714, 687, 645. УФ (нм): 222, 248, 292, 321. ХР-МС: $m/z=303$ [M + H]⁺. Структурна формула: $C_{14}H_{18}N_6S$. Вирахувано: С, 55,61; Н, 6,00; N, 27,79; S, 10,60. Знайдено: С, 55,64; Н, 6,04; N, 27,75; S, 10,56.

N,N-Ізопропіл-2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)етилпропіл-2-амін (24). Вихід: 63,55 %, Т.пл. 178-180 °С. 1H ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 8,52 (д, J = 7,85, 1H, H-10), 7,99 (м, 2H, H-7,9), 7,81 (т, J = 7,66, 1H, H-8), 3,48 (м, 2H, CH_2), 3,15 (м, 2H, CH_2N), 2,89 (м, 2H, $N(CH_2)_2$), 1,65-0,86 (м, 12H, $(CH_3)_4$). ІЧ (cm^{-1}): 3242, 3062, 3041, 2960, 2921, 2850, 2807, 2661, 2569, 2513, 1669, 1618, 1588, 1563, 1491, 1469, 1452, 1400, 1381, 1361, 1324, 1279, 1255, 1215, 1162, 1131, 1106, 1073, 1036, 965, 921, 823, 786, 778, 741, 713, 689, 644. УФ (нм): 221, 247, 291, 321. ХР-МС: $m/z=331$ [M + H]⁺. Структурна формула: $C_{16}H_{22}N_6S$. Вирахувано: С, 58,16; Н, 6,71; N, 25,43; S, 9,70. Знайдено: С, 58,20; Н, 6,68; N, 25,44; S, 9,71.

5-(2-(Піролідін-1-іл)етилтіо)тетразоло[1,5-с]хіназолін (25 KB-44). Вихід: 58,26 %, Т.пл. 92-94 °С. 1H ЯМР (400 МГц): δ (ppm) 8,51 (д, J = 7,58, 1H, H-10), 8,01 (м, 2H, H-7,9), 7,81 (т, J = 7,66, 1H, H-8), 3,66 (т, J = 6,43, 2H, CCH_2), 2,93 (т, J = 6,02, 2H, CH_2N), 2,62 (с, 4H, P γ -2,5), 1,74 (с, 4H, P γ -3,4). ІЧ (cm^{-1}): 2963, 2950, 2929, 2908, 2880, 2807, 2787, 2741, 1620, 1588, 1563, 1489, 1478, 1452, 1428, 1382, 1357, 1325, 1289, 1276, 1248, 1229, 1212, 1184, 1155, 1110, 1097, 1035, 978, 970, 907, 895, 878, 808, 767, 710, 687, 639, 606. УФ (нм): 222, 248, 294, 322. ХР-МС: $m/z=301$ [M + H]⁺. Структурна формула: $C_{14}H_{16}N_6S$. Вирахувано: С, 55,98; Н, 5,37; N, 27,98; S, 10,67. Знайдено: С, 55,96; Н, 5,40; N, 27,95; S, 10,69.

5-(2-(Піперидин-1-іл)етилтіо)тетразоло[1,5-с]хіназолін (26). Вихід: 64,41 %, Т.пл. 80-81 °С. 1H ЯМР (500 МГц): δ (ppm) 8,52 (д, J = 8,16, 1H, H-10), 8,01 (м, 2H, H-7,9), 7,81 (дд, J = 8,04, 1H, H-8), 3,66 (т, J = 6,88, 2H, CH_2), 2,81 (с, 2H, CH_2N), 2,51 (м, 4H, P α -2,6), 1,64-1,46 (м, 6H, P α -3,4,5). ІЧ (cm^{-1}): 3104, 3068, 3045, 2951, 2922, 2854, 2800, 2753, 2724, 2680, 2639, 1619, 1586, 1563, 1489, 1474, 1451, 1442, 1403, 1382, 1352, 1326, 1303, 1276, 1257, 1242, 1156, 1110, 1065, 1038, 1023, 1007, 995, 981, 971, 907, 876, 856, 768, 730, 712, 689, 644, 632. УФ (нм): 222, 249, 294, 322. ХР-МС: $m/z=315$ [M + H]⁺. Структурна формула: $C_{15}H_{18}N_6S$. Вирахувано: С, 57,30; Н, 5,77; N, 26,73; S, 10,20. Знайдено: С, 57,27; Н, 5,79; N, 26,71; S, 10,24.

Приклад 4.

До розчину відповідного галогенацетаміду (0,005 моль) у 10 мл пропанолу-2 додають розчин калієвої солі тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіону (0,005 моль) у 10 мл води. Суміш кип'яять протягом 2 годин, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою. Сушать та кристалізують з необхідного розчинника

N-(4-метоксибензил)-2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетамід (27 KB-110). Вихід: 76,01 %, Т.пл. 202-204 °С., ¹H ЯМР (400 МГц): δ (м.ч.): 8,66 (нерозч. т, 1H, NH), 8,55 (д, J = 7,41 Гц, 1H, H-10), 7,94 (д, J = 7,09 Гц, 1H, H-7), 7,90 (д, J = 8,00 Гц, 1H, H-9), 7,81 (т, J = 7,89 Гц, 1H, H-8), 7,18 (д, J = 8,33 Гц, 2H, Ph-2,6), 6,75 (д, J = 8,42 Гц, 2H, Ph-3,5), 4,28 (д, J = 5,74 Гц, 2H, NHCH₂), 4,25 (с, 2H, SCH₂), 3,74 (с, 3H, OCH₃). ХР-МС: m/z=381 [M + H]⁺. УФ (нм): 222, 249, 294, 322. ХР-МС: m/z=315 [M + H]⁺. Структурна формула: C₁₈H₁₆N₆O₂S. Вирахувано: С, 56,83; Н, 4,24; N, 22,09; S, 8,43. Знайдено: С, 56,82; Н, 4,23; N, 22,11; S, 8,45.

Фармакологічна активність синтезованих сполук ілюструється прикладом.

Приклад 5.

Дослідження проведено на 109 нелінійних білих щурах обох статей масою 180-230 г. Усі тварини утримувались на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі, за природної зміни дня і ночі. Контрольна група сформована з 13 особин, решта тварин були розділені на 16 груп по 6 особин у кожній. Актопротекторну активність оцінювали за тестом плавальної проби з додатковим навантаженням (10 % від маси тіла щура) у воді t 24-26 °С, реєстрували час плавання до появи ознак повної втоми (Головенко М.Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук: Методичні рекомендації ДФЦ МОЗУ - К.: Авіцена, 2002. - с. 18; Фармакологическая коррекция физической работоспособности / Под ред. Самойлова Н.Н. - М.: Зеркало, 2002. - 120 с).

Досліджувані речовини вводили одноразово внутрішньоочеревинно у вигляді водної суспензії з додаванням твіну-80 за 30 хвилин до тестування у дозі 10 мг/кг (взято емпірично), водорозчинні сполуки KB-10 і KB-28 розчиняли у ізотонічному розчині натрію хлориду. Ефективність досліджуваних речовин порівнювали з дією еталонного актопротектора бемітилу в аналогічних умовах експерименту, який застосовували в оптимальній терапевтичній дозі (Лонська О.П. Експериментальне дослідження актопротекторної активності нових похідних адамантану: автореферат дис. к. мед. н. - Одеса, 2008. - 19 с). Тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду і твіну-80.

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Ст'юдента, вірогідними вважали зміни при p≤0,05 (Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. - [2 изд. перераб. и доп.] - К.: Морион, 2001. - 408 с). Актопротекторну активність досліджуваних речовин оцінювали за величиною ЕД₅₀ (дозою, що збільшувала показник фізичної витривалості тварин на 50 %), яку розраховували графічним методом за Личфілдом-Уіллкоксоном (М.Л. Беленький. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Госмедиздат, 1963. - 152 с.)

Результати проведеного дослідження представлені у табл. 1 та 2.

Встановлено, що внутрішньоочеревинне введення щурам похідних тетразоло[1,5-с]хіназоліну (10 мг/кг) так само, як і бемітилу (50 мг/кг) супроводжувалося вірогідним підвищенням фізичної витривалості тварин у заданих умовах експерименту, що є ознакою наявності у них актопротекторної активності.

Найбільша за величиною актопротекторна дія спостерігалася на тлі сполук KB-10, KB-28, KB-34 та KB-55, які за ефективністю вірогідно переважали еталонний актопротектор бемітил у заданих умовах експерименту відповідно у 1,5; 2; 1,6 та 1,7 рази.

Таблиця 1

Вплив похідних тетразоло[1,5-с]хіназоліну та бемітилу на тривалість плавальної проби щурів, (M±m, n=6)

Досліджувані речовини	Досліджувані речовини	Досліджувані речовини	Досліджувані речовини
Контроль (n=13)	-	6,04±0,39	-
KB-10	10,0	18,34±0,86*#	+203,6
KB-20	10,0	8,33±0,95*	+37,9
KB-23	10,0	11,07±0,64*#	+83,3
KB-28	10,0	22,59±1,52*#	+274,0
KB-31	10,0	15,01±0,84*	+148,5
KB-34	10,0	19,76±1,10*#	+227,2
KB-40	10,0	11,99±0,94*	+98,5
KB-41	10,0	15,00±0,99*	+148,3

Продовження таблиці 1

Досліджувані речовини	Доза, мг/кг	Тривалість плавання, хв.	Динаміка відносно контролю, %
KB-44	10,0	13,09±1,20*	+116,7
KB-51	10,0	10,82±1,09*#	+79,1
KB-54	10,0	13,27±0,85*	+119,7
KB-55	10,0	20,41±2,32*#	+237,9
KB-56	10,0	10,89±1,48*	+80,3
KB-83	10,0	10,64±1,03*#	+76,2
KB-110	10,0	13,32±0,86*	+120,5
Бемітил	50,0	14,54±1,39*	+140,7

Примітки. 1) * - $p \leq 0,05$ відносно контролю; 2) # - $p \leq 0,05$ відносно бемітилу.

У ході проведеного дослідження у окремих сполук (KB-31, KB-34, KB-40, KB-41, KB-54 та KB-110) виявлено наявність побічної дії - судомні скорочення очеревинних м'язів, що проявлялося витягуванням задніх кінцівок тварин та прогинанням спини. У зв'язку з цим вказані сполуки, на наш погляд, доцільно виключити з подальшого дослідження.

Отже, сполукою-лідером у даному ряду похідних тетразола[1,5-с]хіназоліну є KB-28 - натрію 2-(тетразола[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат. Для визначення її актопротекторної активності розраховано ED_{50} на підставі дії трьох доз (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив різних доз KB-28 та бемітилу на тривалість плавальної проби щурів, ($M \pm m$, $n=6$)

Досліджувані речовини	Доза, мг/кг	Час появи втоми, хв.	Динаміка відносно контролю, %	ED_{50} , мг/кг	Активність щодо бемітилу
Контроль	-	6,04±0,39			
KB-28	10,0	22,59±1,50*	274,0	1,7	18,8
	5,0	11,78±0,36*	95,0		
	2,5	10,12±0,42*	67,5		
	1,25	8,46±0,38*	40,1		
Бемітил	50,0	14,54±1,38*	140,7	32	1,0
	37,5	10,94±0,32*	81,1		
	25,0	8,21±0,34*	35,9		

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно контролю.

Дослідження величини актопротекторної дії бемітилу проведено у діапазоні доз 25; 37,5 та 50 мг/кг внутрішньоочеревинно. У результаті введення препарату у вказаних дозах тривалість плавання щурів відносно контролю зросла відповідно на 35,9; 81,1 та 140,7 %. ED_{50} бемітилу становить 32 мг/кг.

Внутрішньоочеревинне введення щурам сполуки KB-28 у дозах 1,25; 2,5; 5 і 10 мг/кг супроводжувалось зростанням часу їх плавання відносно контролю відповідно на 40,1; 67,5; 95 і 274 %. ED_{50} даної сполуки в заданих умовах експерименту становить 1,7 мг/кг.

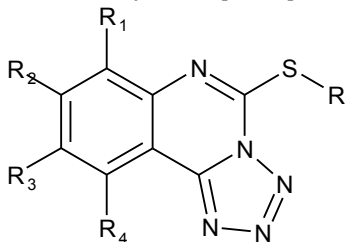
Отже, за величиною актопротекторної активності за показником ED_{50} сполука KB-28 у 19 разів переважає бемітил.

Таким чином, похідним тетразола[1,5-с]хіназоліну притаманна властивість підвищувати фізичну витривалість організму щурів. Це проявляється зростанням показника тривалості плавання тварин з додатковим навантаженням (10 % від маси тіла) при термонейтральних умовах.

Сполука-лідер KB-28 (натрію 2-(тетразола[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат) за величиною актопротекторної активності (показник ED_{50}) в даних умовах експерименту в 19 разів переважає еталонний препарат бемітил.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліни, що підвищують фізичну витривалість організму, формули II:



10 в яких R позначає гідроген, натрій, калій, алкіл-, циклоалкіл-, арилалкіл-, гетерилалкіл-, аміноалкіл-, діалкіламіноалкіл-, гідрокси(оксо)алкіл-, карбоксіалкіл-, алкоксикарбоніалкіл-, амінокарбоніалкіл-, гідразінокарбоніалкіл-; R₁, R₂, R₃, R₄, кожний незалежно один від одного, позначають водень, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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

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