



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111522** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

A61K 31/00**C07D 255/04** (2006.01)**C07D 239/72** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

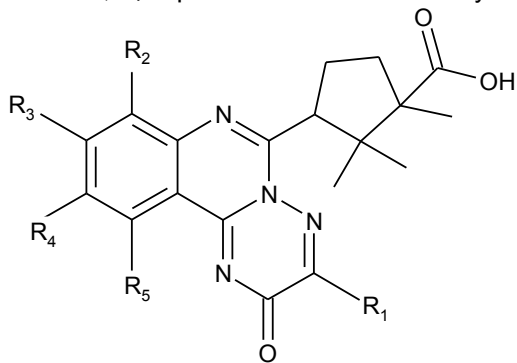
(21) Номер заявки: а 2014 08466	Yehia A. Ibrahim etc. "Synthesis and rearrangement of triazinoquinazolines" // Indian Journal of Chemistry, 1994 - v.33B, - p.881-882
(22) Дата подання заявки: 25.07.2014	Berest GG et al. "Synthesis and biological activity of novel N-cycloalkyl-(cycloalkylaryl)-2-[(3-R-2-oxo-2H-[1, 2, 4] triazino [2, 3-c] quinazolin-6-yl) thio] acetamides". European journal of medicinal chemistry 46 (12), 2011 pages 6066-6074
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.05.2016	Kovalenko S.I. et al. "Substituted 2-[(2-Oxo-2H-[1,2,4]triazino [2,3-c]quinazolin-6-yl)thio]acetamides with Thiazole and Thiadiazole Fragments: Synthesis, Physicochemical Properties, Cytotoxicity, and Anticancer Activity". Sci Pharm. 04.10.2012 Dec; 80(4): 837-865
(41) Публікація відомостей про заяву: 26.10.2015, Бюл.№ 20	Dan Wang, Feng Gao. Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities. "Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities", Chemistry Central Journal 2013, 7:95, 3 June 2013, pages 1-15
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.05.2016, Бюл.№ 9	UA 45735 C2 15.04.2002 US 3919220 A 11.11.1975 US 3919215 A 11.11.1975 US 3919219 A 11.11.1975 US 3922274 A 25.11.1975 UA 65046 C2 15.03.2004 UA 87413 C2 10.07.2009 UA 90982 C2 10.06.2010 UA 96486 C2 10.10.2011 UA 96186 C2 10.10.2011 A UA 97586 C2 27.02.2012
(72) Винахідник(и): Воскобойнік Олексій Юрійович (UA), Жернова Галина Олександрівна (UA), Тржецинський Сергій Дмитрович (UA), Коваленко Сергій Іванович (UA)	
(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA)	
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Berest G.G. et al. "Synthesis of New 6-[[?-(Dialkylamino(heterocyclyl)alkyl]thio)-3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones and Evaluation of their Anticancer and Antimicrobial Activities", Scientia pharmaceutica 80 (1), 23.12.2012, pages 37-65 Trepanier D. L. et al. "1,2,4-Triazino[4,3-c]- and [2,3-c]quinazolines". J. Het. Chem., Vol 11, Issue 5, October 1974, Pages 747-750 M.A.Bodawy etc. "Synthesis and structure of as-triazinoquina-zolines" // Chem. Ber., 1984, v.117, pp. 1083 - 1088	

(54) 1,2,2-ТРИМЕТИЛ-3-(3-R-2-ОКСО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ)ЦИКЛОПЕНТАН-1-КАРБОНОВІ КИСЛОТИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ**(57)** Реферат:

1. Об'єкт винаходу: 1,2,2-триметил-3-(3-R-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонові кислоти, що проявляють гіпоглікемічну активність. 2. Галузь застосування: Винахід стосується синтезу органічних сполук і фармації, зокрема одержання біологічно активних сполук, що виявляють гіпоглікемічну активність і можуть бути використані в клінічній медицині як цукрознижувальні лікарські засоби. 3. Суть винаходу: заміщені 1,2,2-

UA 111522 C2

триметил-3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонові кислоти, що проявляють гіпоглікемічну активність, формули:



що проявляють гіпоглікемічну активність.

5. Технічний результат: заміщені 1,2,2-триметил-3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонові кислоти, можуть бути відтворені в умовах вітчизняних промислових хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання; синтезовані з доступних вихідних реагентів і на їх основі можуть бути створені антидіабетичні лікарські засоби, які найдуть застосування в ендокринології.

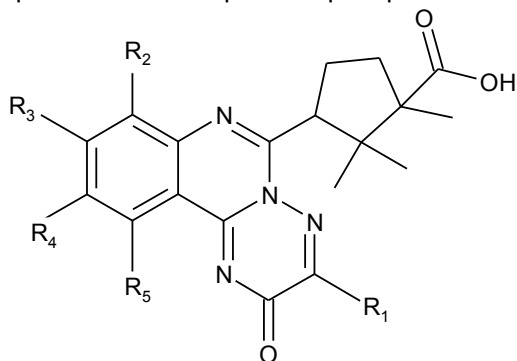
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до хімії біологічно активних сполук, та може мати прикладне значення в галузі медичної хімії, фармації, фармакології та медицини з метою розробки нових лікарських засобів і стосується заміщених 1,2,2-триметил-3-(3-R-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонових кислот, що проявляють гіпоглікемічну активність.

Проблема цукрового діабету типу 2 (ЦД2) є одним з найбільш складних викликів сучасній медичній науці, адже, незважаючи на постійне удосконалення підходів до профілактики та фармакокорекції, захворюваність на зазначену патологію має стійку тенденцію до зростання. Цукровий діабет як соціальна та економічна проблема перш за все пов'язана зі значними витратами суспільства як на терапію гіперглікемічних станів, так і на лікування великої кількості можливих супутніх захворювань. Також, значний рівень інвалідизації при цукровому діабеті обумовлює значні витрати на фінансову підтримку осіб, які втратили працездатність. Сучасна концепція терапії ЦД2 передбачає застосування гіпоглікемічних препаратів на ранніх стадіях захворювання з метою попередження його розвитку. Арсенал лікарських препаратів препаратів, який використовується для корекції гіперглікемічних станів у хворих на ЦД2 є досить істотним, та включає похідні сульфонілсечовини, тiazолідиндіонів, бігуанідів тощо. За механізмом виділяють інгібітори α -глюкозидаз та дипептидилпептидази IV типу (DPP-IV), агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 та прандіальні регулятори глюкози. Незважаючи на велику кількість препаратів даної групи проблему терапії гіперглікемічних станів не можна вважати вирішеною, адже різноманіття патологічних проявів гіперглікемії у сукупності з індивідуальними особливостями організмів хворих потребує створення лікарських засобів принципово нового типу, якими можуть стати похідні хіназоліну.

Незважаючи на те, що похідні хіназоліну з успіхом застосовуються для лікування цілого ряду захворювань, відомостей про гіпоглікемічну активність зазначеного класу сполук є вкрай мало. Так, однією з перших публікацій по приведеній вище тематиці можна вважати роботу Barakat S.E.S., яка присвячена синтезу та дослідженню гіпоглікемічної дії ряду N-(циклогексилкарбамоїл)-4-(4-оксохіназолін-3(4H)-іл)бензолсульфонамідів [Synthesis and hypoglycemic activity of some new 4(3H)-quinazolinone analogues Barakat S.E.S., Saudi Pharmaceutical Journal ; 2000; 8; 4, 198 , 204]. Необхідно зауважити, що зазначені сполуки є похідними сульфонілсечовини та за структурою наближена до відомого лікарського препарату глібенкламід, отже говорити про принципово новий механізм дії та про роль хіназолінового фрагменту, як фармакофору, в даному випадку не можна. Наступним об'єктом досліджень спрямованих на створення препаратів для лікування цукрового діабету на основі похідних хіназоліну став (R)-8-(3-амінопіперидин-1-іл)-7-бут-2-иніл-3-метил-1-(4-метилхіназолін-2-ілметил)-3,7-дигідропурин-2,6-діон (також відомий як BI 1356), який виявив здатність інгібувати активність дипептидилпептидази IV типу (DPP-IV) [(R)-8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a Novel Xanthine-Based Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Has a Superior Potency and Longer Duration of Action Compared with Other Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. Leo Thomas, Matthias Eckhardt, Elke Langkopf, Moh Tadayyon, Frank Himmelsbach and Michael Mark. Journal of Pharmacology and Experimental Therapy April 2008 vol. 325 no. 1 175-182]. На основі даної сполуки був створений лікарський препарат Linagliptin, який з успіхом застосовується для лікування цукрового діабету типу 2 [Linagliptin: a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for treatment of type II diabetes mellitus. Ghatak SB, Patel DS, Shanker N, Srivastava A, Deshpande SS, Panchal SJ, Curr Diabetes Rev. 2011 Sep;7(5):325-35.]. Також, було опубліковані дані, згідно яких 4-[(3-бромовеніл)аміно]-6,7-диметоксихіназоліну гідрохлорид - відомий інгібітор EGFR, який розроблявся як потенційний протираковий агент, здатен підвищувати толерантність до глюкози та посилювати дію інсуліну у мишей, які перебувають на дієті з підвищеним вмістом жирів [EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (PD153035) Improves Glucose Tolerance and Insulin Action in High-Fat Diet-Fed Mice. Patricia O. Prada, Eduardo R. Ropelle, Rosa H. Moura~o, Claudio T. de Souza, Jose R. Pauli, Dennys E. Cintra, Andre' Schenka, Silvana A. Rocco, Roberto Rittner, Kleber G. Franchini, Jose' Vassallo, Licio A. Velloso, Jose' B. Carnevalheira, and Mario J.A. Saad Diabetes, Vol. 58, December 2009 pp 2910-2919]. Цей факт надає можливість стверджувати про перспективність пошуку антидіабетичних препаратів серед похідних хіназоліну. Серед перспективних напрямків одержання похідних хіназоліну, як перспективних гіпоглікемічних препаратів, необхідно відзначити модифікацію заміщених 3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-(2H)онів - NCCCN бінуклеофільних сполук з широкими можливостями хімічної модифікації, що дозволяє одержати різноманітні заміщені 3R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону [Патент України на винахід № 87413 "Заміщені 3-(2'-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(4H)-они" Коваленко С.І., Воскобойнік О.Ю., Карпенко О.В., Скорина Д.Ю. Опубл. Бюл. №13 від 10.07.2009].

Прототипом даного патенту є (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота, яка виявляє виражену гіпоглікемічну дію. [Деклараційний патент на винахід № 65046 А, МПК С07D 235/16 (2006.01) Спосіб одержання (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти. Мерзлікін Сергій Іванович (UA); Черних Валентин Петрович (UA); Болотов Валерій Васильович (UA); Бондар Володимир Степанович (UA); Заявл. 19.05.2003, Опубл. 15.03.2004, бюл. № 3], [Деклараційний патент на винахід 45735 А, МПК С07D 235/06 (2006.01), А61К 9/20 (2006.01), А61К 31/4184 (2006.01), А61Р 3/10 (2006.01); Анти-діабетичний засіб "Діакамф", який проявляє цукрознижуючу, антидіабетогенну та антиоксидантну дію. Мерзлікін Сергій Іванович (UA); Черних Валентин Петрович (UA); Полторак Вікторія Віталійовна (UA); Гладких Олександр Іванович (UA); Чуєшов Владислав Іванович (UA); Пашнев Петро Дмитрович (UA); Заявл. 19.06.2001, Опубл. 15.04.2002, бюл. № 4]. Зазначені сполуки є продуктами циклоконденсації фенілендіаміну (1,4- NCCN -бінуклеофілу) з камфорним ангідридом. Реакція камфорного ангідриду з 3-(2-амінофеніл)-6- R -1,2,4-триазин-5-(2H)-онами має привести до сполук, в котрих поєднуються фрагменти хіназоліну та 1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислота, які можуть бути використані для лікування цукрового діабету типу 2.

В основу винаходу поставлено задачу створення нових сполук з гіпоглікемічною активністю. Поставлена задача вирішується тим, що синтезовано сполуки, які можуть бути віднесеними до заміщених 1,2,2-триметил-3-(3- R -2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонових кислот формули 1, що виявляють гіпоглікемічну дію та можуть бути використані для створення нових лікарських препаратів:



в яких R_1 позначає метил-, бензил-, фенетил-, 4-метилфеніл-, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл-, 4-трет-бутилфеніл-, 3,4-диметилфеніл-, 4-фторо-(хлоро-, бромो-)феніл-, R_2 позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-; R_3 позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-; R_4 позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-, R_5 позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-. Методи одержання даних сполук ілюструються Прикладом 1.

Приклад 1. Загальна методика одержання заміщених 1,2,2-триметил-3-(3- R -2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонових кислот

До суспензії 5 ммоль відповідного 3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-(2H)ону у 15 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,005 ммоль (0,91 г) камфорного ангідриду та нагрівають на водяній бані при 80 °С протягом 30 хвилин, далі розчин, що утворився, кип'ятять протягом 6 годин, розчинник випаровують у вакуумі, до залишку додають 20 мл метанолу та розтирають до утворення дрібнокристалічного осаду. Осад відфільтровують, сушать.

1,2,2-Триметил-3-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонова кислота (1) Вихід 31,2%; Т. пл. = 285-296 °С; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,91 (с, 1H, COOH), 8,55 (д, J = 8,0 Hz, 1H, triazinoquinazoline H-1), 7,92 (т, J = 7,3 Hz, 1H, triazinoquinazoline H-9), 7,79 (д, J = 8,1 Hz, 1H, triazinoquinazoline H-8), 7,67 (т, J = 7,5 Hz, 1H, triazinoquinazoline H-10), 4,60 (т, J = 8,9 Hz, 1H, cyclopentane H-3), 2,74 - 2,53 (м, 2H, cyclopentane H-4,5), 2,40 (с, 3H, triazinoquinazoline-3 CH₃), 2,12-1,92 (м, 1H, cyclopentane H-5), 1,54 (т, J = 9,4 Hz, 1H, cyclopentane H-4), 1,34 (с, 3H, cyclopentane-1 CH₃), 1,16 (с, 3H, cyclopentane-2 CH₃), 0,79 (с, 3H, cyclopentane-2 CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 176,41, 159,64, 154,20, 153,53, 151,77, 142,86, 134,68, 127,90, 127,20, 125,29, 119,04, 56,10, 48,21, 45,55, 32,31, 25,74, 22,90, 21,85, 21,33, 17,58; EI-MS m/z (% rel.) 366 (5,7), 325 (16,8), 321 (29,0), 310 (6,9), 298 (5,0), 297 (30,4), 296 (7,2), 281 (7,0), 280 (39,7), 279 (7,7), 265 (6,8), 264 (23,4), 240 (8,2), 239 (61,3), 238 (16,4), 236 (12,3),

227 (6,4), 226 (8,1), 212 (9,5), 211 (24,1), 210 (62,0), 209 (17,1), 199 (14,3), 198 (100), 197 (15,5), 196(23,4), 185(14,2), 183(13,4), 181 (5,4), 172 (11,3), 171 (28,4), 170(8,8), 169 (8,7), 168 (6,3), 167 (6,8), 155 (10,4), 145 (7,0), 144 (7,4), 143 (36,7), 142 (11,2), 140 (7,8), 139 (14,3), 129 (13,2), 118 (16,5), 117 (8,9), 116 (10,7), 115 (9,3), 112 (7,1), 111 (18,2), 110(8,5), 109(21,9), 107(7,0), 105(5,0), 104 (5,4), 98 (6,3), 89 (5,5), 87 (6,5), 86 (5,2), 85 (19,3), 83 (13,1), 81 (27,4), 80 (5,9), 79 (15,5), 77 (21,9), 76 (14,0), 75 (11,9), 74 (5,0), 73 (19,8), 69 (15,9), 68 (5,8), 67 (10,5), 57 (23,3), 56 (24,1), 55 (64,5), 54 (10,1), 53 (10,9), 50 (8,0), 49 (80,3), 48 (10,8), 47 (28,2), 45 (28,3), 44 (39,1), 43 (89,9), 42 (21,2), 41 (5,3); LC-MS m/z = 369

(M+1); Елементний аналіз для C₂₀H₂₂N₄O₃: вираховано: С, 65,56; Н, 6,05; N, 15,29; знайдено С, 65,58; Н, 6,07; N, 15,31; O, 13,12.

1,2,2-Триметил-3-(2-оксо-3-феніл-2Н-11,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонова кислота (2) Вихід 18,7 %; Т.пл. = 266-269 °С; ¹H NMR (400 MHz, dms_o_d₆+cc14) δ 11,94 (с, 1H, COOH), 8,63 (д, J = 7,8 Hz, 1H, triazinoquinazoline H-11), 8,32 (д, J = 6,9 Hz, 1H, triazinoquinazoline-3 Ph H-2, 6), 7,97 (т, J = 7,3 Hz, 1H, triazinoquinazoline H-9), 7,85 (д, J = 8,0 Hz, 1H, triazinoquinazoline H-8), 7,73 (т, J = 7,4 Hz, 1H, triazinoquinazoline H-10), 7,67 - 7,40 (м, 3H, triazinoquinazoline-3 Ph H-3,4,5), 4,76 (т, J = 9,0 Hz, 1H, cyclopentane H-3), 2,82 - 2,57 (м, 1H, cyclopentane H - 4, 5), 2,19 - 1,96 (м, 1H, H-5), 1,69 - 1,49 (м, 1H, cyclopentane, H-4), 1,40 (с, Ш, cyclopentane-1 CH₃), 1,17 (с, 1H, cyclopentane-2 CH₃), 0,88 (с, 1H, cyclopentane-2 CH₃). LC-MS m/z = 431 (M+1); Елементний аналіз для C₂₅H₂₄N₄O₃: вираховано: С, 70,08; Н, 5,65; N, 13,08; знайдено: С, 70,11; Н, 5,68; N, 13,11.

3-(3-(4-Ізопропілфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)-1,2,2-триметилциклопентан-1-карбонова кислота(3) Вихід 34,81 %; Т.пл. = 270-272 °С; ¹H NMR (400 MHz, dms_o_d₆+cc14) δ 11,97 (с, 1H, COOH), 8,63 (д, J = 7,9 Hz, 1H, triazinoquinazoline H-11), 8,27 (д, J = 8,1 Hz, , triazinoquinazoline-3 Ph H-2, 6), 7,97 (т, J = 7,5 Hz, 1H, triazinoquinazoline H-9), 7,85 (д, J = 8,1 Hz, 1H, triazinoquinazoline H-8), 7,73 (т, J = 7,4 Hz, 1H, triazinoquinazoline H-10), 7,39 (д, J = 8,1 Hz, 1H, triazinoquinazoline-3 Ph H-3,5), 4,77 (т, J = 9,0 Hz, 1H, cyclopentane H-3), 3,02 (т, J = 10,2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂, 2,80 - 2,54 (м, 1H, cyclopentane H-4, 5), 2,24 - 1,97 (м, 1H, cyclopentane-1 CH₃), 1,66 - 1,53 (м, 1H, cyclopentane H-4), 1,42 (с, 1H, cyclopentane-1 CH₃), 1,33 (д, J = 6,8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1-19 (с, 1H, cyclopentane-2 CH₃), 0,88 (с, 1H, cyclopentane-2 CH₃); LC-MS m/z = 471 (M+1); Елементний аналіз для C₂₈H₃₀N₄O₃: вираховано: С, 71,47; Н, 6,43; N, 11,91; знайдено: С, С, 71,49; Н, 6,45; N, 11,94.

Дослідження гіпоглікемічної активності заміщених 1,2,2-триметил-3-(3-*R*-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонових кислот ілюструється прикладом 2, табл. 1-4.

Приклад 2. Експериментальні дослідження були виконані на 30 білих щурах лінії Вістар, вагою 260-280 г, віком 3,5 міс., отриманих з розплідника ПП "Біомодельсервіс". Усі експериментальні дослідження на тваринах проводили з дотриманням принципів біоетики [Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експер. та клін. фізіол. біохімія. - 2003. - №2 (22). - С. 108-109]. Відібрані після карантину і попередньо індивідуально помічені тварини розподіляли на групи за методом випадкового вибору по 6 щурів-самців за умови відсутності зовнішніх ознак хвороб та гомогенністю груп за масою тіла (±15 %). Перед оральним введенням досліджуваних речовин щури голодували протягом ночі. Перед початком експерименту визначалася вага кожної лабораторної тварини. Внутрішньо-шлункове введення речовин здійснювали за допомогою атравматичного зонду у вигляді водного розчину або 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80 в дозі 10 мг/кг ваги піддослідної тварини. Інтактній та контрольній групам тварин аналогічним способом вводили еквівалентні об'єми дистильованої води. Можливу гіпоглікемічну активність нової речовини оцінювали за змінами концентрації глюкози крові тварин до та після її одноразового введення через 2, 4, 6, та 8 годин.

Для відтворення первинної інсулінорезистентності використовували стероїдну модель шляхом підшкірного введення щурам дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб [Вавілова Л.Л. Моделювання інсулінорезистентності та комплексу метаболічних порушень за допомогою дексаметазону / Л.Л. Вавілова, Т.А. Крячок, Т.В. Талаєва // Фізіологічний журнал. - 2009. - Т., №3. - С. 75-80.]. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії та толерантності до вуглеводів, яку визначали за допомогою орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ), а також за допомогою короткого інсулінового та адреналінового тесту. [Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). - Київ, 2001. - 528 с]. Визначення глюкози в крові проводили з використанням експрес-аналізатору «OneTouch Select». Рівень глюкози виражено у ммоль/л. Як препарати порівняння використовували метформін та гліклазид.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням стандартного пакету аналізу програми статистичної обробки результатів, версії «Microsoft Office Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Для кожної досліджуваної величини визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного (m). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості $p < 0,05$ [Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. - М.: Издательство Медиа Сфера, 2006. - 305 с]. Для визначення показників гострої токсичності обробка результатів здійснювалась за Літчфілдом-Уілкоксоном, що дає змогу оцінити різницю між медіанами двох генеральних сукупностей [Litchfield J.T., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1949. - V. 96. - P.99 -115.].

Результати тесту на гіпоглікемічну активність наведені в табл. 1-4. Первинний скринінг сполук гіпоглікемічної дії показав, що сполуки 1 та 2 здатні вірогідно знижувати рівень глюкози при нормо глікемії. Оцінка специфічної фармакологічної активності речовин (оральний тест толерантності до глюкози (ОТТГ)) показала (табл. 2), що сполука 1 (доза 10 мг/кг) не поступаються за гіпоглікемічною активністю референс-препаратам "Метформіну" (доза 50 та 500 мг/кг) та "Гліклазиду" (доза 50 мг/кг). Подальше дослідження сполук на короткому інсуліновому та адреналіновому тесті (табл. 3, 4) підтвердило попередні дослідження, і показало що 1,2,2-триметил-3-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонова кислота проявляє високу гіпоглікемічну активність на рівні референс-препаратів на моделі короткого інсулінового тесту та не виявляє помітної дії на адреналіновому тесті.

Таблиця 1

Результати дослідження гіпоглікемічної активності синтезованих сполук

Сполука	Початковий рівень глюкози	Рівень глюкози через 2 год.	% зниження	Рівень глюкози через 4 год.	% зниження	Рівень глюкози через 6 год.	% зниження	Рівень глюкози через 8 год.	% зниження
Контроль	3,8±0,2	3,6±0,2	7,3±2,7	3,7±0,2	4,3±2,9	3,6±0,2	5,0±2,8	3,6±0,2	6,7±0,9
1	3,9±0,1	2,4±0,1	39,5±0,7*	2,1±0,1	47,6±0,6*	2,2±0,1	97,8±0,1	2,9±0,1	25,1±2,7
2	3,5±0,2	2,5±0,2	30,0±2,3*	2,4±0,1	31,2±1,9*	2,2±0,1	38,9±1,3*	2,9±0,2	19,6±2,2

Примітка: * - відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою щурів

Таблиця 2

Оцінка специфічної фармакологічної активності речовин (оральний тест толерантності до глюкози)

Сполука	Початковий рівень глюкози	Рівень глюкози через 15 хв.	% підвищення	Рівень глюкози через 30 хв.	% підвищення	Рівень глюкози через 60 хв.	% підвищення	Рівень глюкози через 120 хв.	% підвищення
контроль	5,0±0,1	12,8±0,5	157,5±10,1	13,8±0,3	178,7±10,0	13,35±0,6	170,7±16,7	10,1±0,4	103,8±9,9
інтакт	4,6±0,1	10,8±0,1	135,4±6,2	11,0±0,2	139,5±5,0	10,2±0,2	122,7±4,9*	7,3±0,2	60,4±3,9*
Метформін 10	5,0±0,1	12,0±0,2	141,0±5,9	12,8±0,3	155,9±5,7*	9,4±0,3	88,5±3,7*	6,2±0,1	24,6±1,9*#
Метформін 50	5,3±0,3	12,1±0,3	128,9±12,2	11,3±0,9	112,0±13,5	9,1±0,4	73,7±1,9	7,2±0,6	34,3±6,0
Метформін 200	5,5±0,2	6,8±0,1	22,9±2,2	7,5±0,1	37,1±2,9	7,1±0,2	29,6±1,7	6,7±0,3	22,2±1,8
Гліклазид 10	3,8±0,5	7,9±0,9	112,0±7,1*#	9,2±1,1	144,2±3,0*	10,1±1,0	171,3±9,2*	6,6±0,4	84,5±23,9*
Гліклазид 50	4,0±0,3	7,5±0,8	85,2±9,4	9,8±1,2	143,2±19,1	10,4±1,5	157,7±24,5	6,1±0,3	53,9±15,4
1	5,1±0,3	7,2±0,2	42,8±5,6	7,7±0,2	52,4±6,1	7,4±0,4	46,4±3,0*	5,0±0,1	-1,7±2,6

Примітка: * - відмінності достовірні ($p \leq 0,05$)

- відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою щурів; порівняно з інтактною групою

Таблиця 3

Оцінка специфічної фармакологічної активності речовин (короткий інсуліновий тест)

Сполука	Початковий рівень глюкози	Рівень глюкози через 30 хв.	% зниження рівня глюкози
контроль	5,4±0,1	3,5±0,1	-34,9±1,1 [#]
інтакт	5,7±0,1	2,3±0,1	-60,3±1,9*
Метформин 10	4,7±0,5	3,2±0,3	-32,4±3,7 [#]
Метформин 50	5,2±0,2	3,5±0,3	-33,3±4,6 [#]
Метформин 200	5,6±0,2	3,6±0,1	-34,6±3,7 [#]
Гликлазид 10	5,4±0,1	3,6±0,3	-33,9±5,1 [#]
Гликлазид 50	5,5±0,3	3,9±0,2	43,5±4,0
1	5,0±0,3	2,8±0,1	-43,6±1,4

Примітка: * - відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою щурів;
[#] - відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) порівняно з інтактною групою.

Таблиця 4

Оцінка специфічної фармакологічної активності речовин (адреналіновий тест)

Сполука	Початковий рівень глюкози	Рівень глюкози через 30 хв.	% підвищення рівня глюкози	Рівень глюкози через 90 хв.	% підвищення рівня глюкози
контроль	5,3±0,1	12,3±0,6	133,3±8,7 [#]	19,9±0,7	278,7±18,9 [#]
інтакт	5,2±0,1	11,7±0,6	121,8±8,2*	12,9±0,7	143,8±8,0*
Метформін 200	6,7±0,2	9,6±0,2	42,2±2,8 [#]	10,9±0,1	63,3±4,9 [#]
Метформін 50	5,5±0,1	6,7±0,2	21,2±3,1 [#]	10,6±0,2	92,2±4,9 [#]
Гліклазид 50	6±0,1	7,7±0,2	28,4±5,9 [#]	10±0,2	66,4±4,4 [#]
1	5,0±0,1	13,4±0,4	270,8±6,9 [#]	19,3±0,8	388,8±15,9 [#]

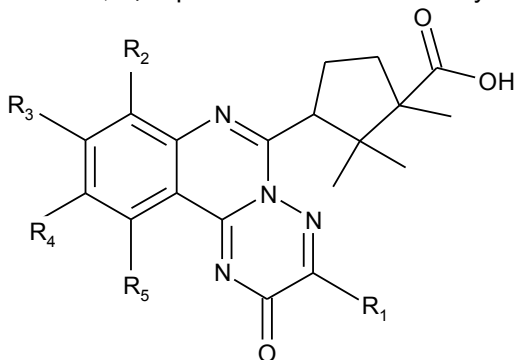
5

Примітка: * - відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою щурів;
[#] - відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) порівняно з інтактною групою

10 Таким чином, заміщені 1,2,2-триметил-3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонові кислоти, що заявляються, проявляють високу гіпоглікемічну активність і є перспективними антидіабетичними засобами.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15 1,2,2-Триметил-3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)циклопентан-1-карбонові кислоти, що проявляють гіпоглікемічну активність, формули:



20 в яких R₁ позначає метил-, бензил-, фенетил-, 4-метилфеніл-, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл-, 4-трет-бутилфеніл-, 3,4-диметилфеніл-, 4-фторо-(хлоро-, бромо-)феніл-, R₂ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-; R₃ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та

алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-; R₄ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-, R₅ позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-, алкоксикарбоніл- або гідроксикарбоніл-.

5

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