



Спрямований пошук гіпоглікемічних засобів серед *N*-арилкарбамідів та *N*-арилсульфамідів [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]амінів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни, *N*-арилкарбаміди, *N*-арилсульфаміди, гіпоглікемічна активність.

2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни під дією електрофільних реагентів (арилізоціанати та арилсульфонілхлориди) утворюють відповідні *N*-арилкарбаміди та *N*-арилсульфаміди. Запропоновано оптимальні умови синтезу і встановлено, що *N*-арилкарбаміди 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів при температурі понад 90°C утворюють 2-арил-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-они. Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, ¹H ЯМР-, хроматомас- та мас-спектрами. Встановлено, що сполука 2.1 при оцінюванні специфічної фармакологічної активності, а саме оральному тесті толерантності до глюкози (ОТТГ), короткому інсуліновому та адреналіновому тесті, конкурує за гіпоглікемічною активністю з референс-препаратами «Метформін» і «Гліклазид».

Направлений поиск гипогликемических средств среди *N*-арилкарбамидов и *N*-арилсульфамидов [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]амінів

С. В. Холодняк, К. П. Шабельник, С. И. Коваленко, Г. А. Жернова, С. Д. Тржецинский

2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни под действием электрофильных реагентов (арилізоціанати и арилсульфонілхлориди) образуют соответствующие *N*-арилкарбамиды и *N*-арилсульфамиды. Предложены оптимальные условия синтеза и обнаружено, что *N*-арилкарбамиды 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів при температурах свыше 90°C формируют 2-арил-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-оны. Индивидуальность и строение синтезированных веществ подтверждено элементарным анализом, ¹H ЯМР-, хроматомас- и мас-спектрами. Установлено, что соединение 2.1 при оценке специфической фармакологической активности, а именно оральном тесте толерантности к глюкозе (ОТТГ), коротком инсулиновом и адреналиновом тесте, конкурируют по гипогликемической активности с референт-препаратами «Метформин» и «Гликлазид».

Ключевые слова: 2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни, *N*-арилкарбаміди, *N*-арилсульфаміди, гипогликемическая активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 9–16

Purposeful search of hypoglycemic agents among *N*-arylcaramides and *N*-arylsulfamides of [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]амінів

S. V. Kholodnyak, K. P. Shabelnik, S. I. Kovalenko, G. O. Gernova, S. D. Trzhetsinskiy

Aim. Formation of *N*-arylcaramides and *N*-arylsulfamides as result of interaction of 2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]амінів with electrophilic reagents (arylisocyanates and arylsulfonylchlorides) is described in presented article. The optimal conditions for mentioned reactions have been proposed.

Methods and results. It has been evaluated that *N*-arylcaramides of 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів while heating over 90°C in glacial acetic acid undergo cyclisation followed by formation of corresponding 2-арил-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-оны. Purity and structure of synthesized compounds has been proved by elemental analysis, ¹H NMR-, chromato-mass and mass-spectra.

Conclusion. It has been established that compound 2.1 during evaluation of specific pharmacologic activities on oral glucose tolerance test (OGTT), rapid insulin and adrenaline test models exhibited action which is comparable to activities of reference-drugs «Metformin» and «Gliclazide».

Key words: 2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни, 1,2,4-тріазол, Ариламіни Ацетиласи Арилсульфати, *N*-арилкарбаміди, *N*-арилсульфаміди, Гипоглікеміки.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 2 (18): 9–16

Цукровий діабет типу 2 (ЦД2) – серйозна медико-соціальна проблема, яка зумовлена високою поширеністю, тенденцією до зростання числа хворих із хронічним перебігом, що визначає кумулятивний характер захворювання та високу інвалідизацію. Останніми роками істотно підвищилися вимоги до критеріїв компенсації ЦД2, а активну цукрознижувальну терапію рекомендують починати на ранніх стадіях захворювання в усіх хворих, в яких глікемія перевищує норму. Незважаючи на наявність ефективних лікарських засобів, таких як похідні сульфонілсечовини, бігуанідів, тіазо-

лідиндіонів (агоністів PPAR-рецепторів), інгібіторів α -глюкозидаз і дипептидилпептидази IV типу, агоністів глюкагоноподібного пептиду 1 і прандіальні регулятори глюкози, у лікуванні ЦД2 залишається велика кількість невирішених проблем [1,2]. Передусім – неможливість повністю контролювати рівень глікогемоглобіну (HbA1c) наявними антидіабетичними препаратами. Більшість уживаних сьогодні препаратів, за винятком інсуліну, здатні знижувати рівень HbA1c усього на 1%. Цього часто недостатньо для пацієнтів, які давно хворі на діабет і в яких рівень HbA1c значно перевищує норму.

Відзначена проблема та встановлені механізми дії більшості антидіабетичних препаратів послужили передумовою для інтенсивного пошуку гіпоглікемічних і гіполіпідемічних засобів серед різних класів гетероциклічних сполук [3–12]. Адже вирішення цієї проблеми можливе тільки шляхом створення комбінованих препаратів, препаратів із принципово новим механізмом дії або препаратів, в яких через «лінкерні» групи поєднані відомі антидіабетичні «фармакофорні» фрагменти, що здатні забезпечувати довготривалий гіпоглікемічний ефект і впливати не тільки на симптоми захворювання, а й, безперечно, на причини їх виникнення.

Мета роботи

Спроба поєднати в одній молекулі різні антидіабетичні «фармакофорні» фрагменти шляхом синтезу *N*-феніл-*N'*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]сечовин та *N*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]бензенсульфамідів (схема 1), дослідження їхніх фізико-хімічних властивостей і гіпоглікемічної активності.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальна хімічна частина. Температуру плавлення сполук визначали капілярним способом на приладі Stuart Scientific SMP-30. Визначення елементного складу сполук здійснили за допомогою елементного аналізатора «ELEMENTAR vario EL cube». ¹H ЯМР-спектри – на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Mercury 400», розчинник DMSO-*d*₆, внутрішній стандарт – TMS. Хроматомас-спектри – на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1260 Series, що оснащений діодно-матричним і мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Режим іонізації – одночасне сканування позитивних та негативних іонів у діапазоні мас 80–1000 *m/z*. Мас-спектри зареєстровано на приладі Varian 1200L, іонізація – електронний удар (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонного джерела 200°C, нагрівання від 25°C до 390°C зі швидкістю 300°C/хв.

Синтетичні дослідження виконані згідно з загальними підходами до пошуку потенційних біологічно активних речовин із використанням реактивів компаній «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США), «Сімбіас» (Донецьк, Україна) та «Enamine» (Київ, Україна). 2-(3-Арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]аміни (1.1-1.4) синтезовані згідно з відомою методикою [13–15]. Інші вихідні сполуки та розчинники отримали з комерційно доступних джерел і використовували без додаткового очищення.

*Загальні методи синтезу N-арил-N'-[2-(3-(*R*-феніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]сечовин (2.1-2.4).* До суспензії 0,01 М відповідного [2-(3-арил-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміну (1.1-1.4) в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,01 М відповідного арилізоціанату. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі на магнітній мішалці протягом 4 годин і залишають на 24 години. Осад відфільтрують, промивають метанолом, сушать.

*N-(3-Хлорофеніл)-N'-[2-[3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл]сечовина (2.1).* Вихід: 63.3%; Т.пл. 211-213°C; ¹H ЯМР, δ=14.57 (с, 1H, NH), 10.52 (с, 1H, -NHCO-), 9.69 (с, 1H, -CONH-), 8.23 (м, 4H, 3-Ph H-2,6, 5-Ph H-3, 5), 7.70 (с, 1H, N-3-ClPh, H-2), 7.53-7.43 (м, 3H, 3-Ph H-3,4,5), 7.43-7.31 (м, 2H, N-3-ClPh, H-4,6), 7.21 (т, J=8.1 Hz, 1H, N-3-ClPh, H-5), 7.08 (т, J=7.4 Hz, 1H, 5-Ph H-4), 6.91 (д, J=7.5 Hz, 1H, 5-Ph H-6); МС (APCI): *m/z* =390 [M+1]; Емпірична формула: C₂₁H₁₆ClN₅O, Вирахувано, %: С, 64.70; Н, 4.14; N, 17.96. Знайдено, %: С, 64.74; Н, 4.18; N, 17.99.

*N-(3-Метоксифеніл)-N'-[2-[3-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл]сечовина (2.2).* Вихід: 65.3%; Т.пл. 207-209°C; ¹H ЯМР, δ = 10.53 (с, 1H, -NHCO-), 9.48 (с, 1H, -CONH-), 8.22 (д, J=8.3 Hz, 1H, 5-Ph H-3), 8.17-8.00 (м, 3H, 3-Ph H-2,6, 5-Ph H-5), 7.47-7.20 (м, 3H, 3-Ph H-3, 5, 5-Ph H-4), 7.25 (с, 1H, N-3-CH₃OPh, H-2), 7.18-6.89 (м, 3H, 5-Ph H-6, N-3-CH₃OPh H-5,6), 6.47 (д, J=7.6 Hz, 1H, N-3-CH₃OPh H-4), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 2.42 (с, 1H, CH₃); МС (APCI): *m/z*=400 [M+1], Емпірична формула: C₂₃H₂₁N₅O₂, Вирахувано, %: С, 69.16; Н, 5.30; N, 17.53. Знайдено, %: С, 69.19; Н, 5.35; N, 17.57.

*N-(3-Метилфеніл)-N'-[2-[3-(3-хлорофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл]сечовина (2.3).* Вихід: 73.6%; Т.пл. 207-209°C; ¹H ЯМР, δ=14.57 (с, 1H, NH), 10.56 (с, 1H, -NHCO-), 9.41 (с, 1H, -CONH-), 8.29 (с, 1H, 3-Ph H-2), 8.24 (д, J=8.1 Hz, 1H, 5-Ph H-3), 8.15 (д, J=7.0 Hz, 1H, 3-Ph H-6), 8.06 (т, 1H, 5-Ph H-5), 7.56-7.39 (м, 3H, 3-Ph H-4, 5, N-3-CH₃Ph H-5), 7.37 (с, 1H, N-3-CH₃Ph H-2), 7.30 (д, J=8.0 Hz, 1H, N-3-CH₃Ph H-6), 7.16-6.96 (м, 2H, 5-Ph H-4, N-3-CH₃Ph H-4), 6.73 (д, J=7.1 Hz, 1H, 5-Ph H-6), 2.32 (с, 3H, CH₃); МС (APCI): *m/z*=404 [M+1]; Емпірична формула: C₂₂H₁₈ClN₅O, Вирахувано, %: С, 65.43; Н, 4.49; N, 17.34. Знайдено, %: , 65.45; Н, 4.51; N, 17.37.

*N-(4-Флуорофеніл)-N'-[2-[3-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл]сечовина (2.4).* ІЧ-спектри, (см⁻¹): Вихід: 76.8%; Т.пл. 270-271°C; ¹H ЯМР, δ = 14.67 (с, 1H, NH), 10.58 (с, 1H, NH -NHCO-), 9.52 (д, J=6.9 Hz, 1H, -CONH-), 8.44 (д, J=7.8 Hz, 1H, 5-Ph H-3), 8.24 (т, J=7.5 Hz, 1H, 3-Ph H-2,6), 8.04 (т, J=7.8 Hz, 1H, 5-Ph H-5), 7.78 (д, J=7.7 Hz, 1H), 7.62-7.44 (м, 4H, 5-Ph H-3, 5, N-4-FPh H-2, 6), 7.38 (дд, J=15.1, 7.4 Hz, 1H, 5-Ph H-4), 7.07 (дд, J=14.2, 7.0 Hz, 1H, 5-Ph H-6), 6.98 (т, J=8.6 Hz, 1H, N-4-FPh H-3,5); Емпірична формула: C₂₁H₁₅ClFN₅O, Вирахувано, %: С, 61.85; Н, 3.71; Cl, 8.68; N, 17.17. Знайдено, %: С, 61.88; Н, 3.73; N, 17.21.

Синтезовані сполуки (2.1-2.4) – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, малорозчинні у спиртах, розчинні діоксані, ДМФА, розчинах гідроксидів лужних металів. Для аналізу очищені кристалізацією із пропанолу-2.

*Загальні методи синтезу N-[2-(3-(*R*-феніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]арилсульфамідів (3.1-3.4).* До суспензії 0,01 М відповідного [2-(3-арил-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміну (1.1-1.4) в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,88 г (0,01 М) натрію ацетату

та 0,01 М відповідного арилсульфонілхлориду. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі на магнітній мішалці протягом 4 год або кип'ятять 60 год. Осад відфільтрують, промивають метанолом, сушать.

*4-Метил-*N*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]бензенсульфамід (3.1).* Вихід: 92.3%; Т.пл. 195-197°C; ¹H ЯМР, δ = 14.79/14.60 (уш.с., 1H, NH), 12.18/11.58 (уш.с., 1H, -NHSO₂-), 8.48 (д, J=7.8 Hz, 1H, 5-Ph H-3), 8.31 (д, J=7.2 Hz, 2H, 3-Ph, H-2, 6), 8.10/7.93 (д, J=8.1 Hz, 2H, N-4-CH₃Ph H-2, 6), 7.84 (т, J=7.5 Hz, 1H, 5-Ph H-5), 7.72 (т, J=7.4 Hz, 1H, 5-Ph H-4), 7.61/7.51 (д, J=7.4 Hz, 2H, N-4-CH₃Ph H3, 5), 7.51 (м, 4H, 3-Ph H-3,4,5), 7.17 (д, J=7.5 Hz, 1H, 5-Ph H-6), 2.31 (с, 3H, CH₃); Емпірична формула: C₂₁H₁₈N₄O₂S, Вирахувано, %: С, 64.60; Н, 4.65; N, 14.35; S, 8.21. Знайдено, %: С, 64.63; Н, 4.69; N, 14.37; S, 8.25.

*4-Хлоро-*N*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]бензенсульфамід (3.2).* Вихід: 92.6%; Т.пл. 164-166°C; ¹H ЯМР, δ=14.82/14.63 (уш.с., 1H, NH), 12.30/11.59 (уш.с., 1H, -NHSO₂-), 8.49/8.15 (д, 1H, J=7.6 Hz, 5-Ph H-3), 8.32 (д, 2H, J=6.3 Hz, 3-Ph H-2, 6), 8.10/7.94 (д, 2H, J=7.9 Hz, N-4-ClPh H-2, 6), 7.84/7.71 (т, 1H, J=7.6 Hz, 5-Ph H-5), 7.51 (м, 3H, 3-Ph H-3, 4, 5), 7.39 (д, 2H, J=8.0 Hz, N-4-ClPh H-3, 5), 7.32 (т, 1H, J=7.8 Hz, 5-Ph H-4), 7.14 (д, 1H, J=7.8 Hz, 5-Ph H-6); МС (APCI): *m/z* =410 [M+1]; Емпірична формула: C₂₀H₁₅ClN₄O₂S, Вирахувано, %: С, 58.46; Н, 3.86; N, 13.64; S, 7.80. Знайдено, %: С, 58.46; Н, 3.89; N, 13.68; S, 7.83.

*4-Хлоро-*N*-[2-(3-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]бензенсульфамід (3.3).* Вихід: 92.1%; Т.пл. 208-210°C; ¹H ЯМР, δ=14.86/14.68 (уш.с., 1H, NH), 12.27/11.59 (уш.с., 1H, -NHSO₂-), 8.47/8.22 (д, 1H, J=7.6 Hz, 5-Ph H-3), 8.29 (д, 2H, J=6.3 Hz, 3-Ph H-2,6), 8.13/7.99 (д, 2H, J=7.9 Hz, N-4-ClPh H-2,6), 7.85/7.73 (т, 1H, J=7.6 Hz, 5-Ph H-5), 7.51 (д, 2H, J=6.4 Hz, 3-Ph H-3, 5), 7.40 (д, 2H, J=8.0 Hz, N-4-ClPh H-3, 5), 7.34 (т, 1H, J=7.7 Hz, 5-Ph H-4), 7.12 (д, 1H, J=7.6 Hz, 5-Ph H-6); Емпірична формула: C₂₀H₁₄Cl₂N₄O₂S, Вирахувано, %: С, 53.94; Н, 3.17; N, 12.58; S, 7.20. Знайдено, %: С, 53.93; Н, 3.15; N, 12.56; S, 7.18.

**N*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]нафтален-2-сульфамід (3.4).* Вихід: 93.9%; Т.пл. 180-182°C; ¹H ЯМР, δ=14.80/14.55 (уш.с., 1H, NH), 12.36/11.75 (с, 1H, -NHSO₂-), 8.49/8.41 (д, J=7.6 Hz, 1H, 5-Ph H-3), 8.32 (д, J=6.0 Hz, 2H, 3-Ph H-2, 6), 8.09/7.93 (м, 2H, нафтил H-1, 3), 7.90-7.78 (м, 2H, нафтил H-6, 7), 7.72/7.65 (т, J=7.4 Hz, 1H, 5-Ph H-5), 7.51 (м, 6H, 3-Ph H-3, 4, 5, нафтил H-4, 5, 8), 7.29 (м, 1H, 5-Ph H-4), 7.08 (м, 1H, 5-Ph H-6); Емпірична формула: C₂₄H₁₈N₄O₂S, Вирахувано, %: С, 67.59; Н, 4.25; N, 13.14; S, 7.32. Знайдено, %: С, 67.53; Н, 4.21; N, 13.12; S, 7.31.

Синтезовані сполуки (3.1-3.4) – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, малорозчинні у спиртах, розчинні діоксані, ДМФА, розчинах гідроксидів лужних металів. Для аналізу очищені кристалізацією із пропанолу-2.

Загальні методи синтезу 2-арил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]

*хіназолін-5(6*H*)-онів (4.1-4.4).* До суспензії 0,01 М відповідного [2-(3-арил-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміну (1.1-1.4) в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,01 М відповідного арилізоціанату, кип'ятять протягом 1 год. Розчин охолоджують, вливають у воду, осад відфільтрують, промивають метанолом і сушать.

*2-Феніл-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6*H*)-он (4.1).* Вихід: 59.0%; Т.пл. 297-299°C; ¹H ЯМР, δ=12.32 (с, 1H, NH), 8.22 (д, 2H, J=8.1, H-2', H-6'), 8.08 (д, 1H, J=7.9, H-10), 7.70 (т, 1H, J=7.5, H-9), 7.59 (м, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.41-7.38 (м, 2H, H-7, H-8); МС (APCI): *m/z*=263 [M+1]; МС (ЕУ, *m/z*, I_{rel}, %) =263 (14.0), 262 (M⁺, 77.6), 237 (6.8), 236 (41.8), 207 (5.3), 206 (6.8), 179 (6.6), 159 (5.4), 149 (14.4), 131 (14.8), 129 (6.9), 119 (16.4), 118 (100.0), 105 (14.6), 104 (43.0), 103 (38.3), 102 (12.5), 92 (5.9), 91 (57.8), 90 (14.3), 89 (20.9), 85 (6.8), 84 (5.1), 83 (10.9), 78 (10.2), 77 (55.2), 76 (27.0), 75 (9.2), 73 (6.8), 71 (8.5), 69 (10.3), 64 (9.0), 63 (14.0), 62 (6.4), 60 (5.2), 57 (13.4), 55 (10.6), 52 (6.2), 51 (16.0), 50 (8.0), 43 (14.2), 41 (10.6); Емпірична формула: C₁₅H₁₀N₄O, Вирахувано, %: С, 68.69; Н, 3.84; N, 21.36. Знайдено, %: С, 68.63; Н, 3.81; N, 21.34.

*2-(3-Хлорофеніл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6*H*)-он (4.2).* Вихід: 95.5%; Т.пл. 270-272°C; ¹H ЯМР, δ=12.37 (с, 1H, NH), 8.21-8.02 (м, 3H, H-10, H-2', H-6'), 7.69-7.35 (м, H-9, H-7, H-8, H-4', H-5'); МС (APCI): *m/z*=297 [M+1]; МС (ЕУ, *m/z*, I_{rel}, %) =299 (5.5), 298 (34.9), 297 (17.9), 296 (M⁺, 100.0), 281 (6.9), 280 (30.9), 272 (23.7), 271 (11.6), 270 (80.5), 240 (5.7), 205 (5.7), 154 (13.6), 153 (6.1), 152 (41.2), 149 (14.8), 137 (8.7), 136 (7.0), 125 (9.0), 118 (5.7), 117 (5.4), 111 (6.7), 104 (11.0), 102 (5.1);); Емпірична формула: C₁₅H₉ClN₄O, Вирахувано, %: С, 60.72; Н, 3.06; N, 18.88. Знайдено, %: С, 60.69; Н, 3.02; N, 18.84.

*2-(3-Метилфеніл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6*H*)-он (4.3).* Вихід: 45.5%; Т.пл. 221-223°C; ¹H ЯМР, δ=8.20 (д, 1H, J=7.9, H-10), 8.06-7.96 (м, 2H, H-2', H-6'), 7.82 (м, 1H, H-9), 7.57 (т, 1H, J=7.9, H-8), 7.47-7.32 (м, 3H, H-7, H-4', H-5'), 2.41 (с, 3H, CH₃); МС (APCI): *m/z*=277 [M+1]; Емпірична формула: C₁₆H₁₂N₄O, Вирахувано, %: С, 69.55; Н, 4.38; N, 20.28. Знайдено, %: 69.52; Н, 4.35; N, 20.24.

*2-(4-Хлорофеніл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6*H*)-он (4.4).* Вихід: 99.0%; Т.пл. 338-340°C; ¹H ЯМР, δ=12.31 (с, 1H, NH), 8-22-8.18 (м, 3H, H-10, H-2', H-6'), 7.70 (т, 1H, J=7.9, H-9), 7.59 (д, 2H, J²=8.2, J¹=2.1, H-3', H-5'), 7.44-7.34 (м, 2H, H-7, H-8); МС (APCI): *m/z*=297 [M+1]; МС (ЕУ, *m/z*, I_{rel}, %) =276 (M⁺, 1.5), 251 (17.6), 250 (100.0), 221 (6.5), 132 (6.0), 104 (10.5); Емпірична формула: C₁₅H₉ClN₄O, Вирахувано, %: С, 60.72; Н, 3.06; N, 18.88. Знайдено, %: С, 60.70; Н, 3.04; N, 18.86.

Синтезовані сполуки (4.1-4.4) – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, малорозчинні у спиртах, розчинні діоксані, ДМФА, розчинах гідроксидів і гідрокарбонатів лужних металів. Для аналізу очищені кристалізацією з діоксану.

Експериментальна біологічна частина. Експериментальні дослідження на гіпоглікемічну активність виконали на 120 білих щурах лінії Вістар, вагою 260–280 г, віком 3,5 місяця, котрих одержали з розплідника ПП «Біомодельсервіс». Усі експериментальні дослідження на тваринах виконали з дотриманням принципів біоетики [16]. Відібрані після карантину і попередньо індивідуально помічені тварини поділені на групи за методом випадкового вибору по 6 щурів-самців за умови відсутності зовнішніх ознак хвороб і гомогенністю груп за масою тіла ($\pm 15\%$). Перед оральним введенням речовин, що досліджували, щурів залишали без їжі протягом ночі. Перед початком експерименту визначали вагу кожної лабораторної тварини. Внутрішньошлункове введення речовин здійснювали за допомогою аграватичного зонда у вигляді водного розчину або 3–5% тонкодисперсної водної емульсії, стабілізованої твіном-80 у дозі 10 мг/кг ваги піддослідної тварини. Інтактній і контрольній групам тварин аналогічним чином 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, 8 годин.

Для відтворення первинної інсулінорезистентності використовували стероїдну модель шляхом підшкірного введення щурам дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб [17]. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії та толерантності до вуглеводів, що визначали за допомогою орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ), а також за допомогою короткого інсулінового й адреналінового тестів. [18]. Визначення глюкози у крові здійснили з використанням експрес-аналізатора «OneTouch Select». Як препарати порівняння застосовували «Гліклизид» та «Метформін».

Дані статистично опрацювали з використанням стандартного пакета аналізу програми статистичного опрацювання результатів, версії «Microsoft Office Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc,

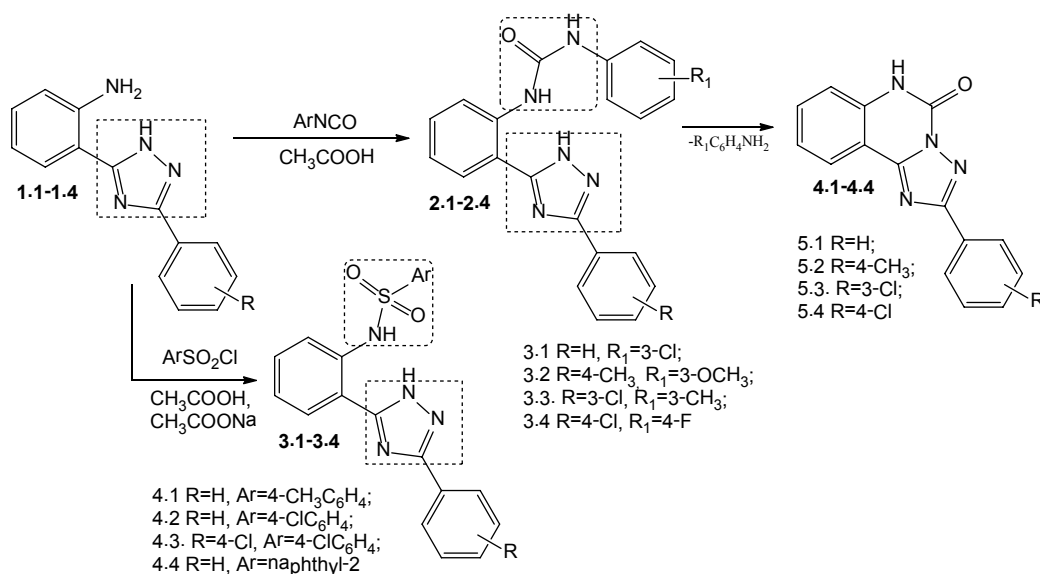
№ AXXR712D833214FAN5). Для кожної досліджуваної величини визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного (m). Перевіряючи статистичні гіпотези, нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості $p < 0,05$ [19].

Результати та їх обговорення

Вищезазначена стратегія на першому етапі вирішувалась шляхом синтезу відповідних 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів (1.1-1.4, *схема 1*), які в попередніх дослідженнях на оральному тесті толерантності до глюкози (ОТТГ), короткому інсуліновому та адреналіновому тестах перевищували або не поступалися за гіпоглікемічною активністю референс-препаратам «Метформін» (доза 50 та 500 мг/кг) та «Гліклизиду» (доза 50 мг/кг) [14].

Вихідні сполуки (1.1-1.4) як «класичні» нуклеофіли надалі утилізовано в реакціях взаємодії з електрофільними реагентами, а саме арилізоціанатами та арилсульфонілхлоридами (*схема 1*). Важливо, що реакція 1.1-1.4 з арилізоціанатами протікає у середовищі льодяної оцтової кислоти при кімнатній температурі. Підвищення температури реакційного середовища (понад 90°C) призводить до циклізації N-феніл-N'-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]сечовин (2.1-2.4) у відповідні 2-арил-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-они (4.1-4.4) [20], які не цікавили нас як об'єкти для біологічних досліджень. Реакцію 1.1-1.4 з арилсульфонілхлоридами виконали в оцтовій кислоті у присутності натрію ацетату за подібних умов (*схема 1*). Останній додався в реакційну суміш для зв'язування утвореного хлористого водню, що унеможливило протонування атома Нітрогену та зниження його реакційної здатності. Необхідно також відзначити, що підвищення температури реакції не призводить до циклізації N-[2-(3-(*R*-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)арилсульфамідів (3.1-3.4) і не впливає на виходи кінцевих продуктів.

Схема 1



Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена хроматомас-спектрометрично, будова – елементним аналізом, ¹H-ЯМР- і мас-спектрами. У хромато-мас-спектрах синтезованих сполук реєструються високоінтенсивні піки квазімолекулярних іонів [M+1], що відповідають розрахунковій масі й однозначно доводять протікання реакції.

¹H ЯМР-спектри сечовин 2.1-2.4 характеризуються групою синглетів у слабкому полі, що належать до протонів *NH*-групи тріазольного циклу (14.67-14.57 м.ч.) та протонів *-NHCONH*-групи (10.58-10.52 та 9.69-9.41 м.ч.). Важливо, що ароматичні протони у спектрах сполук 2.1-2.4 проявляються дещо складнішими сигналами, які зосереджені в «ароматичній» ділянці на доволі короткому відрізку. Однак інтегральна інтенсивність, мультиплетність і хімічні зсуви кожного з сигналів дали можливість ідентифікувати без особливих проблем усі протони, що входять до їхнього складу.

У сполуках 3.1-3.4 синглетні протони *NH*-групи тріазольного циклу та *-NHSO₂*-групи реєструються в ¹H ЯМР-спектрі як подвоєні та уширені синглети при 14.86-14.79/14.68-14.55 та 12.36-12.18/11.75-11.58 м.ч. відповідно. Цей факт вказує саме на наявність у сполук 3.1-3.4 амідно-імідольної таутомерії. Цікаво, що зазначений таутомерний процес сполук 3.1-3.4 призводить до зміни інтегральної інтенсивності та хімічних зсувів ароматичних протонів *N*-арилсульфамідного залишку. Так, протони положень 2, 6 *p*-заміщених *N*-арилсульфамідах (3.1-3.3) та 1,3 *N*-нафтилсульфаміду (3.4) резонують як окремі нерозчеплені дублети з хімічними зсувами поміж собою 0.14-0.17 м.ч. Тоді як інші ароматичні протони сполук 3.1-3.4, мають класичні хімічні зсуви та мультиплетність.

У ¹H ЯМР-спектрах сполук 4.1-4.4 спостерігаються слабкопольні синглетні сигнали *NH*-протона амідного зв'язку при 12.41-12.21 м.ч. та характеристична мультиплетність і хімічний зсув протонів тріазолохіназолінового циклу: д. Н-10 при 8.22-8.08 м.ч., т. Н-9 при 7.82-7.70 м.ч. та д. Н-7, Н-8, які резонують спільно у вигляді мультиплету при 7.57-7.32 м.ч. [21]. Також сполуки 4.1-4.4 характеризуються сигналами протонів функціонального замісника положення 2.

Додатково будову сечовин 2.1-2.4 та їхню гетероциклізацію у тріазоло[1,5-*c*]хіназоліни (4.1-4.4) підтверджу-

ють дані мас-спектрів. Так, у спектрі сполуки 4.1, 4.2 поряд із молекулярним піком *M*⁺ містять іони [M+1]⁺. Найбільш характерний напрям фрагментації відзначених сполук розпочинається з послідовного ілімінування часток Н і СО з *M*⁺. Наступний розпад іона [M-CO]⁺ пов'язаний із розривом зв'язків С(10b)-N(1) і N(3)-N(4) та відщепленням амідного фрагмента.

Результати первинного тесту на гіпоглікемічну активність наведені на *рис. 1*. Як видно з даних, в умовах первинного фармакологічного скринінгу не всі сполуки знижують рівень глюкози впродовж експерименту. Так, серед *N*-арил-*N*'-[2-(3-(*R*-феніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]сечовин (2.1-2.4) найбільше знижує рівень глюкози сполука 2.1, яка у положенні 3 тріазольного циклу містить фенільний замісник, а у положенні 3 *N*-арилкарбамідного залишку – хлор (*рис. 1*). Важливо, що сполука 2.1 знижує рівень глюкози з 2 до 5 годин експерименту. Модифікація сполуки 2.1 шляхом додаткового введення замісників (2.2-2.4) призводить до підвищення рівня глюкози щодо контролю протягом усього експерименту.

Цікаво, що заміна *N*-арилкарбамідного фрагмента молекули (2.1-2.4) у 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів на *N*-арилсульфамідний (3.1-3.3) призводить до суттєвого зниження рівня глюкози (*рис. 1*). Так, серед сполук, що досліджували, найбільшу активність проявляли 4-метил-*N*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]бензенсульфамід (3.1), його спроможність знижувати глюкозу розпочинається з 2 години експерименту. Заміна метильної групи (3.1) положення 4 у *N*-арилсульфамідному залишку на хлор (3.2) не впливає на активність, тобто для сполуки 3.2 характерна подібна динаміка у зміні вмісту глюкози. Тоді додаткове введення хлору (3.3) до фенільного замісника положення 3 тріазольного циклу призводить до значної втрати активності. Заміна *N*-фенілсульфамідного залишку (3.1) на *N*-(2-нафтил)сульфамідний (3.4) також негативно впливає на динаміку зміни глюкози синтезованою сполукою. Отже, виконаний первинний фармакологічний скринінг показав: найбільше знижують рівень глюкози впродовж усього експерименту сполуки 2.1 і 3.1, котрі надалі досліджували на інсулінорезистентній стероїдній моделі, яку викликали унаслідок підшкірного введення експериментальним тваринам дексаметазону.

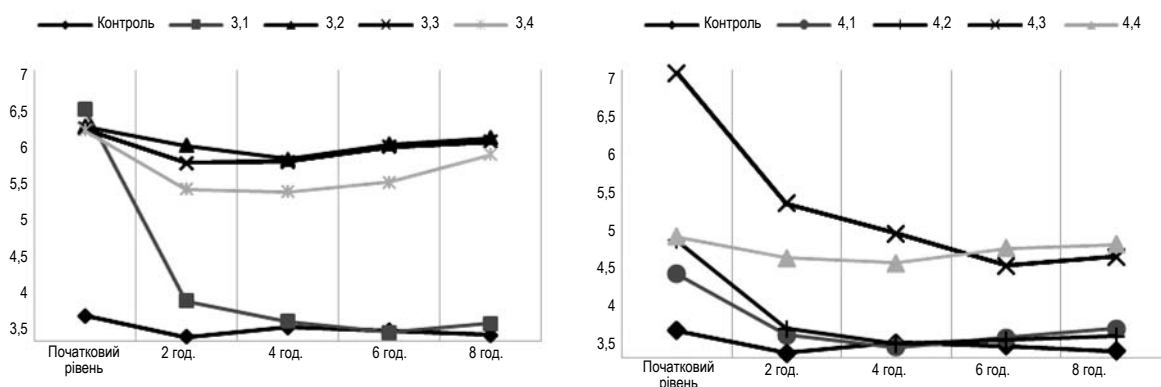


Рис. 1. Рівень зниження глюкози (ммоль/л) сполуками 2.1-2.4, 3.1-3.4 в інтервалі часу.

Таблиця 1

Результати дослідження специфічної фармакологічної активності синтезованих сполук за допомогою орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ)

Сполуки	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
інтакт	4,58±0,11	10,75±0,13	135,37±6,23	10,95±0,16	139,51±5,02*	10,18±0,154	122,67±4,91*	7,34±0,18	60,41±3,91*
Контроль	3,44±0,235	6,5±0,61	90,25±17,45	7,62±0,575	123,95±19,2	8,12±0,402	138,08±11,48	7,40±0,38	116,29±6,22
2.1	4,08±0,238	5,32±0,51	29,41±6,22	5,25±0,272	29,01±3,096	4,85±0,158	19,81±3,94	4,38±0,16	8,09±2,88
3.1	4,21±0,192	6,62±0,29	57,68±6,52	7,45±0,233	77,87±7,09	7,366±0,328	74,84±2,07	6,08±0,17	44,89±3,21
Контроль	5,90±0,11	7,70±0,31	30,50±4,41	8,70±0,23	47,30±2,00	9,40±0,11	58,61±4,70	6,80±0,23	15,69±2,19
Метформін 200	5,52±0,2	6,81±0,12	22,90±2,21	7,51±0,12	37,00±2,91*	7,10±0,23	29,60±1,71*	6,70±0,31	22,20±1,80*
Метформін 50	5,56±0,3	6,13±0,51	9,31±2,72	7,41±0,51	33,00±1,52*	7,61±0,61	36,51±4,22*	5,91±0,40	5,90±3,01*
Гліклазид 50	5,74±0,1	7,72±0,11	34,50±4,81	7,9±0,1	37,31±3,00*	7,32±0,32	27,80±3,02*	6,20±0,10	7,71±3,10*

Примітка: * - відмінності вірогідні ($p \leq 0,05$) у порівнянні з контрольною групою щурів

Оцінювання специфічної фармакологічної активності речовин (оральний тест толерантності до глюкози (ОТТГ)) на інсулінорезистентній моделі засвідчило (табл. 1), що сполуки 2.1 і 3.1 конкурують або проявляють гіпоглікемічну активність на рівні референс-препаратів «Метформіну» (доза 50 і 500 мг/кг) і «Гліклазиду» (доза 50 мг/кг). Так, сполука 2.1 у відзначеному тесті на 30 хв експерименту перевищує референт-препарати в 1.14–1.15 разів. Важливо, що на 60 та 90 хв в ОТТГ її активність залишилась на рівні еталонних препаратів.

Таблиця 2

Результати дослідження специфічної фармакологічної активності синтезованих сполук (короткий інсуліновий тест)

Сполуки	Початковий рівень глюкози	Рівень глюкози через 30 хв	% зниження
Інтакт	5,70±0,117	2,27±0,14	-60,27±1,86*
Контроль	4,62±0,12	4,32±0,19	-6,66±1,68
2.1	5,06±0,07	3,51±0,09	-30,43±2,59
3.1	4,25±0,13	3,91±0,18	-7,99±2,18
Контроль	5,70±0,21	4,30±0,13	-24,6±1,1*
Метформін 200	5,60±0,20	3,60±0,12	-34,6±3,7
Метформін 50	5,21±0,23	3,71±0,21	-29,8±3,0
Гліклазид 50	5,42±0,20	3,50±0,20	-34,9±2,8

Примітка: * - відмінності вірогідні ($p \leq 0,05$) у порівнянні з контрольною групою щурів.

Далі дослідження сполук 2.1 і 3.1 на щурах з інсулінорезистентною моделлю на короткому інсуліновому тесті (табл. 2) показало, що *N*-(3-хлорофеніл)-*N'*-{2-[3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл} сечовина (2.1) перевищує активність «Метформіну» в дозі 50 мг/кг і наближається за активністю до «Метформіну» в дозі 200 мг/кг і «Гліклазиду» в дозі 50 мг/кг, тоді як 4-метил-*N*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]бензенсульфамід (3.1) у відзначеному тесті виявився неефективним.

Важливо, що *N*-(3-хлорофеніл)-*N'*-{2-[3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл} сечовина (2.1) зберігає гіпоглікемічну активність на щурах з інсулінорезистентною моделлю в адреналіновому тесті. Так, сполука 2.1 на 30 хв експерименту поступається, а на 90 хв наближається за гіпоглікемічною дією до референс-препаратів (табл. 3). Проте сполука 3.1, як і в попередніх випадках, виявилась малоефективною.

Отже, виконана структурна модифікація 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів (1.1-1.4) шляхом синтезу відповідних *N*-арилкарбамідів (2.1-2.4) та *N*-арилсульфамідів (3.1-3.4) не призвела до значного посилення гіпоглікемічної дії [14]. Однак 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]аміни надають можливість їх утилізації з необмеженою кількістю електрофілів, що призведе до нових *N*-заміщених [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]

Таблиця 3

Результати дослідження специфічної фармакологічної активності синтезованих сполук (адреналіновий тест)

Сполуки	Початковий рівень глюкози	Рівень глюкози через 30 хв	% підвищення	Рівень глюкози через 90 хв	% підвищення
Інтакт	5,25 ±0,13	11,68±0,63	121,81±8,24*	12,87±0,73	143,83±8,08*
Контроль	4,34 ±0,23	9,62 ±0,49	123,90±15,23	11,7±0,27	171,63±10,33
2.1	4,03 ±0,19	7,48 ±0,43	85,43±5,66	6,75±0,34	67,54±4,27
3.1	3,43 ±0,17	6,96 ±0,33	103,93±9,12	6,85±0,24	100,68±6,35
Контроль	5,10 ±0,11	12,40 ±0,52	144,20±7,90*	16,70±0,21	228,9±6,10*
Метформін 200	6,70 ±0,2	9,60 ±0,21	42,20±2,81	10,89±0,11	63,30±4,91
Метформін 50	5,51±0,11	6,71±0,20	21,21±3,10	10,61±0,22	92,21±4,89*
Гліклазид 50	6,00±0,10	7,70±0,22	28,39±5,90	10,01±0,19	66,42±4,40

Примітка: * - відмінності вірогідні ($p \leq 0,05$) у порівнянні з контрольною групою щурів.

тріазол-5-іл)феніл]амінів або конформаційно відмінних 5-заміщених 2-арил-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*] або 2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолінів – перспективних гіпоглікемічних агентів. Дослідження у цьому напрямі тривають.

Висновки

1. Встановили, що 2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни під дією електрофільних реагентів (арилізоціанати та арилсульфонілхлориди) утворюють відповідні *N*-арилкарбаміди та *N*-арилсульфаміди.

2. Запропонували оптимальні умови синтезу та встановили, що *N*-арилкарбаміди 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів при температурі понад 90°C у льодяній оцтовій кислоті утворюють 2-арил-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-они.

3. Індивідуальність і будова синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, ¹H ЯМР-, хромато-мас- і мас-спектрами. Показано, що для сполук 3.1-3.4 в ДМСО-*d*₆ характерна амідо-імідольна таутомерія і, важливо, відзначений таутомерний процес призводить до зміни інтегральної інтенсивності та хімічних зсувів ароматичних протонів *N*-арилсульфамідного залишку.

4. Встановили, що *N*-(3-хлорофеніл)-*N*'-{2-[3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}сечовина (2.1) у дозі 10 мг/кг під час оцінювання специфічної фармакологічної активності, а саме оральному тесті толерантності до глюкози (ОТТГ)), короткому інсуліновому й адреналіновому тесті, конкурують за гіпоглікемічною активністю з референс-препаратами «Метформін» (доза 50 і 500 мг/кг) і «Гліклазид» (доза 50 мг/кг).

Список літератури

1. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. Руководство / Н.Т. Старкова. – 3-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Питер, 2002. – 576 с.
2. Михайлов В.В. Основы патологической физиологии: Руководство для врачей / В.В. Михайлов. – М.: Медицина, 2001. – С. 117–124.
3. Synthesis of 2-{2-[(α/β -naphthalen-1-ylsulfonyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}acetamides with 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition and in combo antidiabetic activities / G. Navarrete-Vázquez, M.G. Morales-Vilchis, S. Estrada-Soto et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 74(3). – P. 179–186.
4. New synthesis of 3-(β -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles, nanomolar inhibitors of glycogen phosphorylase / S. Kun, É. Bokor, G. Varga et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 76. – P. 567–579.
5. Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidyslipidemic agents / S. Raza, S.P. Srivastava, D.S. Srivastava et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 63. – P. 611–620.
6. Липсон В.В. 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа – мишень для разработки пероральных антидиабетических средств (обзор) / В.В. Липсон, М.Г. Широкова, О.Н. Петрова // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47. – №2. – С. 12–18.
7. Discovery, synthesis and in combo studies of a tetrazole analogue of clofibric acid as a potent hypoglycemic agent / G. Navarrete-Vázquez, A. Alaniz-Palacios, S. Hidalgo-Figueroa et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2013. – Vol. 23. – Issue. 11. – P. 3244–3247.
8. Synthesis, crystal structure and antidiabetic activity of substituted (E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)phenylprop-2-en-1-one / V.S. Patil, K.P. Nandre, S. Ghosh et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 59. – P. 304–309.
9. Synthesis and in vivo antidiabetic activity of novel dispiropyrrolidines through [3+2] cycloaddition reactions with thiazolidinedione and rhodanine derivatives / R. Murugan, S. Anbazhagan, S.S. Narayanan // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 44. – Issue 8. – P. 3272–3279.
10. Novel phthalazinone and benzoxazinone containing thiazolidinediones as antidiabetic and hypolipidemic agents / G.R. Madhavan, R. Chakrabarti, S.K.B. Kumar et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2001. – Vol. 36. – Issue 7. – P. 627–637.
11. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic, and DNA cleavage studies / R.V. Shingalapur, K.M. Hosamani, R.S. Keri et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45. – Issue 5. – P. 1753–1759.
12. Discovery and biological evaluation of novel α -glucosidase inhibitors with in vivo antidiabetic effect / H. Park, K.Y. Hwang, Y.H. Kim et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2008. – Vol. 18. – Issue 13. – P. 3711–3715.
13. Synthesis and anticancer activity of 2-alkyl(alkaryl-, aryl-, heteryl-)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines / S.I. Kovalenko, L.M. Antypenko, A.K. Bilyi et al. // Scientia Pharmaceutica. – 2013. – Vol. 81. – Issue 2. – P. 359–391.
14. Патент України №94667 МПК (2009) C07D 253/00. Заміщені [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни, що проявляють гіпоглікемічну активність / С.В. Холодняк, Г.О. Жернова, К.П. Шабельник та ін. (UA). – Заявл. 02.06.2014; Опубл. 25.11.2014. // Бюл. №22.
15. Коваленко С.І. Синтез та нуклеофільне розщеплення 2-*R*-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолінів / С.І. Коваленко, В.О. Волошина, О.В. Карпенко // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2010. – Т. 8. – Вип. 2(30). – С. 48–56.
16. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідях // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003. – №2(22). – С. 108–109.
17. 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. 2. – №3. – С. 75–80.
18. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / О.В. Стефанов. – К., 2001. – 528 с.
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
20. Ефективні методи синтезу 2-гетарил-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів та їх антибактеріальна активність / А.К. Білий, С.І. Коваленко, О.М. Камишний та ін. // Запорозький медичний журнал. – 2013. – №6(81). – С. 83–87.

References

1. Starkova, N. T. (2002) *Klinichna e`ndokrinologiya. Rukovodstvo [Clinical Endocrinology. leadership]*. Saint Petersburg: Piter. [in Russian].
2. Mikhailov, V. V. (2001) *Osnovy patologicheskoy fiziologii: Rukovodstvo dlya vrachej [Fundamentals of Pathophysiology: A Guide for Physicians]*. Moscow: Medicina. [in Russian].

- Navarrete-Vázquez, G., Morales-Vilchis, M. G., Estrada-Soto, S., Ramírez-Espinosa, J. J., Hidalgo-Figueroa, S., Nava-Zuazo, C., et al. (2014) Synthesis of 2-{2-[(α/β -naphthalen-1-ylsulfonyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}acetamides with 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition and in combo antidiabetic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74(3), 179–186. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.12.042.
- Kun, S., Bokor, É., Varga, G., Szöcs, B., Páhi, A., Czifrák, K., et al. (2014) New synthesis of 3-(β -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles, nanomolar inhibitors of glycogen phosphorylase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76, 567–579. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.02.041.
- Raza, S., Srivastava S. P., Srivastava, D. S., Srivastava, A. K., Haq, W., & Katti, S. B. (2013) Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidiabetic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 611–620. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.054.
- Lipson, V. V., Shirobokova, M. G., & Petrova, O. N. (2013). 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа – мішен' для розробки пероральних антидіабетических засобів [11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1: Target for Oral Antidiabetic Drugs Design]. *Хіміко-фармацевтичеський журнал*, 47(2), 12–18. [in Russian].
- Navarrete-Vázquez, G., Alaniz-Palacios, A., Hidalgo-Figueroa, S., González-Acevedo, C., Ávila-Villarreal, G., Estrada-Soto, S., et al. (2013) Discovery, synthesis and in combo studies of a tetrazole analogue of clofibrac acid as a potent hypoglycemic agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(11), 3244–3247. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.03.122.
- Patil, V. S., Nandre, K. P., Ghosh, S., Rao, V. J., A Chopade, B., & Sridhar, B. (2013) Synthesis, crystal structure and antidiabetic activity of substituted (E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)phenylprop-2-en-1-one. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 59, 304–309. doi:10.1016/j.ejmech.2012.11.020.
- Murugan, R., Anbazhagan, S., Narayanan, S. S. (2009) Synthesis and in vivo antidiabetic activity of novel dispiropyridines through [3+2] cycloaddition reactions with thiazolidinedione and rhodanine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(8), 3272–3279.
- Madhavan, G. R., Chakrabarti, R., Kumar, S. K. B., Misra, P., Mamidi, R. N., Balraju, V., et al. (2001) Novel phthalazinone and benzoxazinone containing thiazolidinediones as antidiabetic and hypolipidemic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36(7), 627–637. doi: 10.1016/S0223-5234(01)01257-0.
- Shingalapur, R. V., Hosamani, K. M., Keri, R. S., & Hugar, M. H. (2010) Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic, and DNA cleavage studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(5), 1753–1759. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.01.007.
- Park, H., Hwang, K. Y., Kim, Y. H., Oh, K. H. Lee, J. Y., & Kim, K. (2008) Discovery and biological evaluation of novel α -glucosidase inhibitors with in vivo antidiabetic effect. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(13), 3711–3715. doi: 10.1016/j.bmcl.2008.05.056.
- Kovalenko, S. I., Antypenko, L. M., Bilyi, A. K., Kholodnyak, S. V., Karpenko, O. V., Antypenko, O. M., et al. (2013). Synthesis and anticancer activity of 2-alkyl(alkaryl-, aryl-, heteryl-)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. *Scientia Pharmaceutica*, 81(2), 359–391. doi: 0.3797/scipharm.1211-08.
- Kholodniak, S. V., Zhernova, H. O., Shabelnik, K. P., et al. (patentee) (2014) Patent Ukrainy №94667 MPK (2009) C07D 253/00. Zamishcheni [2-(3-R-1H-[1,2,4]triazol-5-il)fenil] aminy, shcho proiavlaiut hipohlikemichnu aktyvnost. *Biul.*, 22. [in Ukrainian].
- Kovalenko, S. I., Voloshyna, V. O., & Karpenko, O. V. (2010) Syntez ta nukleofilne rozmishchennia 2-R-[1,2,4] triazolo[1,5-c]khinazoliniv [Synthesis and nucleophilic cleavage of 2-R- [1,2,4] triazolo [1,5-c] quinazolin]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 8(2(30)), 48–56. [in Ukrainian].
- (2003) Etuka likaria ta prava liudyny: polozhennia pro vykorystannia tvaryn u biomedychnykh doslidakh [Ethics doctor and human rights: the provisions on the use of animals in biomedical experiments]. *Eksperymentalna ta klinichna fiziolohiia i biokhimiia*, 2(22), 108–109. [in Ukrainian].
- Vavilova, L. L., Kriachok, T. A., & Talaieva, T. V. (2009) Modeliuвання insulinorezistentnosti ta kompleksu metabolichnykh porushen za dopomoghoiu deksametazonu [Simulation of complex insulin resistance and metabolic disorders using dexamethasone]. *Fiziolozhichnyi zhurnal*, 2(3), 75–80. [in Ukrainian].
- Stefanov, O. V. (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- Rebrova, O. Yu. (2006) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh [Statistical analysis of medical data]*. Moscow: Media Sfera. [in Russian].
- Bilyi, A. K., Kovalenko, S. I., Kamyshnyi, O. M., et al. (2013) Efektyvni metody syntezu 2-hetaryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]khinazolin-5(6N)-oniv ta yikh antybakterial'na aktyvnist'. [Effective methods of synthesis of 2-hetaryl- [1,2,4] triazoles [1,5-c] quinazolin-5 (6H) -ones and their antibacterial activity]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 6(81), 83–87. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Холодняк С. В., очний аспірант каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Шабельник К. П., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Коваленко С. І., д. фарм. н., професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

E-mail: kovalenkoserгий@gmail.com.

Жернова Г. О., к. біол. н., асистент каф. фармакології, фармакогнозії та ботаніки, Запорізький державний медичний університет.

Тржецинський С. Д., д. мед. н., доцент, зав. каф. фармакології, фармакогнозії та ботаніки, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Холодняк С. В., очный аспирант каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Шабельник К. П., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Коваленко С. И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

E-mail: kovalenkoserгий@gmail.com.

Жернова Г. А., к. биол. н., ассистент каф. фармакологии, фармакогнозии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет.

Тржецинский С. Д., д. мед. н., доцент, зав. каф. фармакологии, фармакогнозии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Kholodnyak S. V., Ph.D., Postgraduate student of Organic and Bioorganic Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University.

Shabelnik K. P., Ph.D., Associate professor of Pharmaceutical Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University.

Kovalenko S. I., Dr.hab. Professor, Head of Organic and Bioorganic Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University.

E-mail: kovalenkoserгий@gmail.com.

Zernova G. O., Ph.D., Teaching Assistant of Department of Pharmacology, Pharmacognosy and Botany, Zaporizhzhia State Medical University.

Trzhetsinskiy S. D., Dr.hab., Associate professor, Head of Department of Pharmacology, Pharmacognosy and Botany, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 25.02.2015 р.