



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81634** (13) **U**

(51) МПК (2013.01)

A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

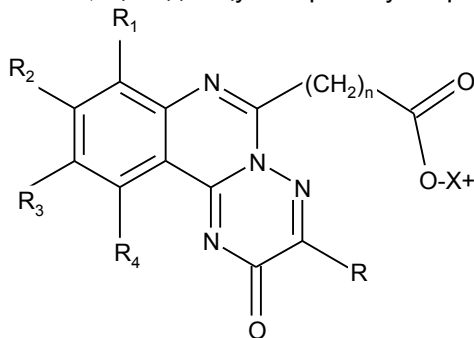
(21) Номер заявки: **u 2012 14626**  
(22) Дата подання заявки: **20.12.2012**  
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.07.2013**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.07.2013, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):  
**Степанюк Георгій Іванович (UA),  
Почелова Олена Володимирівна (UA),  
Чорноіван Наталія Георгіївна (UA),  
Воскобойнік Олексій Юрійович (UA),  
Скорина Дмитро Юрійович (UA),  
Коваленко Сергій Іванович (UA)**  
(73) Власник(и):  
**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.  
ПИРОГОВА,  
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)**

(54) **СОЛІ (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-ОКСО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ)АЛКІЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ, ЩО ПІДВИЩУЮТЬ ФІЗИЧНУ ВИТРИВАЛІСТЬ ОРГАНІЗМУ**

(57) Реферат:

Солі (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, що підвищують фізичну витривалість організму, формули III:



для яких R позначає метил-, хлорометил-, бромометил-, бензил-, фенетил-, феніл, 4-фторофеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-бутилфеніл, 3,4-диметилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл-, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, кожний незалежно один від одного позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-; X<sup>+</sup> позначає літій, натрій, калій, амоній, алкіламоній, діалкіламоній, піролідиній, піперидиній, піперазиній, морфоліній та їх N-алкілзаміщені; n позначає 2,3.

U  
UA 81634 U

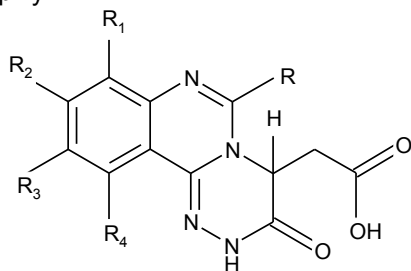


Корисна модель належить до хімії біологічно активних сполук і може бути використана у фармації, фармакології та медицині з метою створення нових лікарських засобів і стосується солей (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, що проявляють актопротекторну дію.

- 5 Арсенал сучасних актопротекторів - засобів, які спроможні підвищувати фізичну виносливість організму у звичайних та екстремальних умовах, представлений практично одним бемітилом. До того ж вказаному препарату притаманні побічні ефекти (гастралгії, диспепсичні розлади, алергічні реакції, зміна структури поведінки людини та тварин у звичайних умовах та після фізичного навантаження), які обмежують його широке застосування у медицині [Цублова
- 10 Е.Г. Изучение психоэмоционального статуса лабораторных животных под влиянием химического соединения с актопротекторной активностью // Фундаментальные проблемы фармакологии: 2-ой Съезд Рос. Науч. об-ва фармакологов. - М., 2003. - ч.2. - с. 267; Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2012.-1216 с.; Бемитил (bemitylum) - антигипоксанта, актопротектор: фармакологические эффекты и клиническое
- 15 применение в медицине: Информационный бюллетень / Э.С. Питкевич, М.О. Лозинский, А.Н. Лызыков [и др.] - К., 2001. - 44с.].

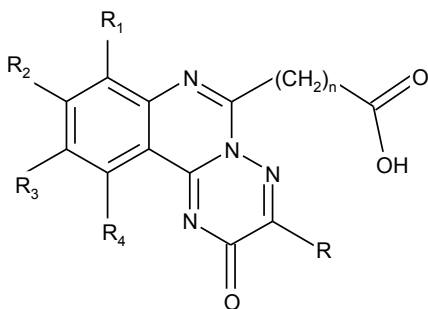
- Враховуючи наведені дані, сьогодні ведеться активний пошук речовин з актопротекторними властивостями серед різних класів органічних та неорганічних сполук, придатних для створення на їх основі нового лікарського засобу із вказаною дією (Цыбанев А.В. Поиск средств, повышающих физическую работоспособность и процессы восстановления среди производных имидо(1,2-а)бензимидазола, проявляющих антиоксидантную активность: Автореферат дис. к.биол.н.: 14.00.25 - фармакология. - Волгоград, 1991.-32 с.; 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.).
- 20

- 25 Заміщені (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)-оцтової кислоти, що проявляють антиоксидантну, протиішемічну, анти-гіпоксичну, антиамнестичну, ноотропну, протимікробну, протигрибкову та протиракову активність, було вибрано за структурний аналог [Патент України на корисну модель №40484, МПК (2009), C07D 253/00. (3-Оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти. // Коваленко С.І., Кривошей О.В., Карпенко
- 30 О.В. (UA). - Заявл. 17.11.2008; Оpubл. 10.04.2009. -Бюл. №7; Синтез, фізико-хімічні властивості та протиракова активність амідів (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти / О.В. Кривошей, С.І. Коваленко // Мед. хімія.-2008. - Т. 10, № 4. - С. 109-117; Синтез, фізико-хімічні властивості та протимікробна активність іліденгідрозидів (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)-оцтової кислоти / О. В. Кривошей, С. І. Коваленко, О. З. Комаровська-Порохнявець // Запорозж. мед. журн.-2008. - № 4. - С 121-125],
- 35 формули I:



R=R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H, Alk, Ar, Hal, HO, AlkO, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, AlkNH, ArNH, HetNH, AlkOAlkCO, HOAlkCO

- 40 Найбільш близькими до сполук, що заявляються є (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти [Патент України на винахід №97586 МПК (2009) C07D 253/00 (2006/01), C07D 253/10 (2006/01). (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-охо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти // Коваленко С.І., Степанюк Г.І., Скорина Д.Ю., Воскобойнік О.Ю., Шелест О.Г., Берест Г.Г., Носуленко І.С., Гриб В.В., Томашевський А.В. (UA). - Заявл. 12.11.2010; Оpubл. 20.02.2012.- Бюл. №4], які отримуються шляхом взаємодії відповідних заміщених 3-(2-амінофеніл)-6-R-2H-[1,2,4]триазин-5-онів з ангідридами янтарної (сукцинатної) або глутарової кислот у висококиплячих розчинниках (діоксан, ДМФА, оцтова кислота тощо) при кип'ятінні 1-4 години, формули II,
- 45



$n=2,3$ ; R=Alk, ArAlk, Ph, Het;

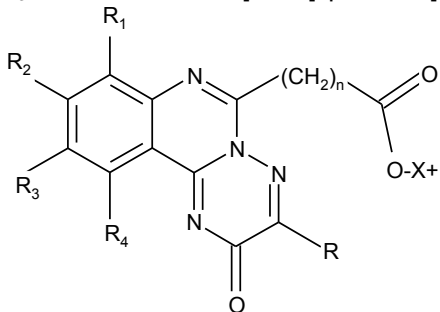
$R_1=R_2=R_3=R_4=H$ , Alk, OAlk, Hal, OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $AlkNH_2$

5 Спільною суттєвою ознакою прототипу та корисної моделі є те, що прототип та корисна модель належать до (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот. Проте прототип, по-перше, по відношенню до корисної моделі є кислотою, тобто містить карбоксильну функцію; по-друге, з метою покращення фармако-технологічних властивостей (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот за рахунок карбоксильної групи були одержані водорозчинні солі з неорганічним та органічними основами.

10 В основу корисної моделі "Солі (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, що підвищують фізичну витривалість організму" поставлено задачу пошуку серед вказаних хімічних сполук речовин, спроможних підвищувати фізичну витривалість організму і придатних для створення на їх основі нового актопротектора, конкурентоспроможного з бемітилом.

15 Задача корисної моделі: охарактеризувати вплив солей (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот в порівнянні з бемітилом на фізичну витривалість щурів з метою виявлення сполук, конкурентоспроможних з референс-препаратом.

20 У відповідності з цією корисною моделлю пропонуються нові сполуки - солі (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкіл-карбонових кислот, формули III,



25 для яких R позначає метил-, хлорометил-, бромометил-, бензил-, фенетил-, феніл, 4-фторофеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-бутилфеніл, 3,4-диметилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл-, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, кожний незалежно один від одного позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-; X<sup>+</sup> позначає літій, натрій, калій, амоній, алкіламоній, діалкіламоній, піролідиній, піперидиній, піперазиній, морфоліній та їх N-алкілзаміщені; n позначає 2,3.

30 Корисна модель ілюструється загальним методом синтезу та оцінкою біологічної активності сполук, що заявляються.

Приклад 1. Загальний метод синтезу.

35 До 0,01 М (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонової кислоти в 30 мл етилового спирту додають еквімолекулярну кількість водних розчинів відповідної неорганічної основи (амоніак, літію карбонат, натрій(калій) гідроксиди, натрій гідрокарбонат, калію карбонат) або органічної основи (алкіламіни, діалкіламіни, піролідин, піперидин, піперазин, піперазин, морфолін та їх N-алкілзаміщені) і кип'ятять протягом 0,5-1,0 години. Реакційну суміш фільтрується у гарячому вигляді, з фільтрату видаляють розчинник під вакуумом. Осад взмучують у метанолі, відфільтровують та сушать.

40 Натрієва сіль (3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти. Вихід 75,93 %, Т. пл. 96-98 °С; ІЧ-спектри (см<sup>-1</sup>): 3233; 2923; 2852; 1659; 1565; 1530; 1503; 1443; 1405; 1373; 1319; 1286; 1252; 1159; 1135; 1087; 1049; 1026; 974; 928; 876; 805; 770; 756; 702;

668; 648; 626. Емпірична формула:  $C_{15}H_{13}N_4O_3Na$ ; Вирахувано: С, 56.25; Н, 4.09; N, 17.49; Знайдено: С, 56.25; Н, 4.08; N, 17.38.

5 Натрієва сіль (3-феніл-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти. Вихід 86,79 %, Т. пл. 188-190 °С; ІЧ-спектри ( $cm^{-1}$ ): 3396; 2930; 2311; 1659; 1624; 1606; 1570; 1554; 1536; 1506; 1488; 1469; 1443; 1407; 1379; 1346; 1331; 1289; 1250; 1183; 1160; 1137; 1076; 1048; 1019; 968; 945; 884; 852; 815; 776; 757; 693; 668; 636; 617. Емпірична формула:  $C_{20}H_{15}N_4O_3Na$ ; Вирахувано: С, 62.83; Н, 3.95; N, 14.65; Знайдено: С, 62.80; Н, 3.94; N, 14.60.

10 Натрієва сіль (3-(4'-ізопропілфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанової кислоти. Вихід 77,36 %, Т. пл. 250-252 °С; ІЧ-спектри ( $cm^{-1}$ ): 2955; 2916; 2848; 1649; 1607; 1567; 1528; 1495; 1455; 1434; 1415; 1373; 1319; 1294; 1256; 1232; 1172; 1160; 1131; 1053; 1025; 1013; 969; 953; 915; 870; 843; 812; 778; 753; 729; 702; 667; 648; 626. Емпірична формула:  $C_{22}H_{19}N_4O_3Na$ ; Вирахувано: С, 64.38; Н, 4.67; N, 13.65; Знайдено: С, 64.37; Н, 4.67; N, 13.62.

15 Натрієва сіль (3-(4'-метоксифеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанової кислоти. Вихід 90,63 %, Т. пл. 252-254 °С; ІЧ-спектри ( $cm^{-1}$ ): 3339; 2928; 2836; 1658; 1622; 1600; 1567; 1537; 1490; 1469; 1403; 1376; 1341; 1303; 1245; 1172; 1137; 1109; 1017; 944; 877; 840; 801; 769; 723; 688; 668; 637; 623. Емпірична формула:  $C_{20}H_{15}N_4O_4Na$ ; Вирахувано: С, 60.30; Н, 3.80; N, 14.06; Знайдено: С, 60.30; Н, 3.76; N, 14.15.

20 Натрієва сіль (3-(4'-фторфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанової кислоти. Вихід 88,68 %, Т. пл. 240-242 °С; ІЧ-спектри ( $cm^{-1}$ ): 3236; 3215; 3028; 2966; 2897; 2823; 1623; 1566; 1554; 1530; 1494; 1471; 1433; 1403; 1379; 1318; 1293; 1251; 1223; 1158; 1113; 1097; 1048; 1014; 948; 914; 878; 842; 817; 802; 779; 763; 717; 689; 640; 624. Емпірична формула:  $C_{19}H_{12}N_4O_3NaF$ ; Вирахувано: С, 59.07; Н, 3.13; N, 14.50; Знайдено: С, 59.05; Н, 3.13; N, 14.48.

25 Натрієва сіль 3-(8-метил-2-оксо-3-феніл-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанової кислоти Вихід 81,8 %, Т. пл. >280 °С;. Емпірична формула:  $C_{20}H_{15}N_4O_3Na$ ; Вирахувано: С, 62.85; Н, 3.98; N, 14.65; Знайдено: С, 62.89; Н, 3.38; N, 14,70.

Натрієва сіль 3-(9-фторо-3-(4-метоксифеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанової кислоти Вихід 67,5 %, Т. пл. >280 °С;. Емпірична формула:  $C_{20}H_{14}N_4O_4NaF$ ; Вирахувано: С, 57.70; Н, 3.39; N, 13,46; Знайдено: С, 57.75; Н, 3.42; N, 13,49.

30 Натрієва сіль 3-(10-хлоро-3-(4-фторфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанової кислоти Вихід 61,1 %, Т. пл. >280 °С;. Емпірична формула:  $C_{19}H_{11}N_4O_3NaFCl$ ; Вирахувано: С, 54.24; Н, 2.64; N, 13,32; Знайдено: С, 54.28; Н, 2.66; N, 13,39.

35 Натрієва сіль 3-(10-бромо-2-оксо-3-феніл-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанової кислоти Вихід 81,8 %, Т. пл. >280 °С;. Емпірична формула:  $C_{19}H_{12}N_4O_3NaBr$ ; Вирахувано: С, 51.03; Н, 2.70; N, 12,53; Знайдено: С, 51.05; Н, 2.73; N, 12,58.

Приклад 2. Оцінка біологічної активності сполук.

Матеріали та методи дослідження. Експерименти проведено на 219 білих нелінійних щурах обох статей масою 160-220 г. Скринінг актопротекторної активності досліджуваних речовин здійснено за допомогою плавального тесту: визначали показник тривалості плавання щурів у воді t 24-26 °С з додатковим навантаженням (10 % від маси тіла), до появи ознак повної втоми (10-ти секундне опускання на дно) [Головенко М.Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук: Методичні рекомендації. - К., Вид-во ДФЦ, 2002.-27с]. Досліджувані сполуки вводили тваринам одноразово внутрішньоочеревинно (в/оч) за 40-50 хв. до початку тестування. Препарат порівняння бемітил застосовували таким же чином в запозиченій з літератури [Донська О.П. Експериментальне дослідження актопротекторної активності нових похідних адамантану: Автореф. дис. к. мед. н.: 14.03.05. - фармакологія. - Одеса, 2008.-19с]. Контрольна група тварин (n=21) отримувала в/оч еквівалентну кількість 0,9 % NaCl. Дія кожної сполуки вивчалась на групі (n=6) щурів. Величину актопротекторного ефекту оцінювали за динамікою (у %) середньої тривалості плавального тесту відносно контролю. Для найактивніших за результатами скринінгу сполук додатково вивчали дозозалежну дію в умовах плавальної проби та розраховували  $ED_{50}$  (середньооефективну дозу речовини, яка сприяла зростанню тривалості плавання тварин на 50 %).  $ED_{50}$  визначали графічним методом Литчфілда-Уїлкоксона [Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Госмедиздат, 1963.-152с.]. Обробка цифрових даних здійснювалась з використанням методу варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента. Різницю між показниками вважали статистично вірогідною при  $p < 0,05$ . Отримані результати представлено у табл. 1 та 2.

60 Результати та їх обговорення. Із даних, наведених у табл. 1, видно, що на тлі дії переважної більшості досліджуваних сполук в дозі 10 мг/кг (за винятком DSK-127, AV-216, AV-223, AV-225 та AV-229) подібно до бемітилу (50 мг/кг) спостерігалось вірогідне зростання показника тривалості плавання щурів у заданих умовах експерименту. Це є ознакою наявності у солей (3-

R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот актопротекторної активності.

Таблиця 1

Вплив досліджуваних сполук та бемітилу на тривалість плавання щурів у воді при 124-26 °С

№ п/н	Шифр сполук	Доза, мг/кг	Тривалість плавального тесту, хв. (M±m)	Динаміка відносно контролю, %
1.	Інтактні щури (контроль)	-	6,04±0,39	-
2.	Бемітил	50,0	14,54±1,38*	+141,0
3.	AV-224	10,0	25,25±3,4*#	+318,0
4.	DSK-38	10,0	23,63±2,65*#	+291,0
5.	AV-227	10,0	18,45±1,5*	+206,0
6.	DSK-39	10,0	16,40±1,5*	+171,0
7.	AV-228	10,0	16,14±1,73*	+167,0
8.	DSK-107	10,0	13,1±0,7*	+117,0
9.	AV-217	10,0	13,0±1,68*	+115,0
10.	AV-226	10,0	12,71±0,88*	+110,0
11.	AV-232	10,0	11,14±0,76*	+84,0
12.	AV-230	10,0	10,84±1,68*	+79,0
13.	DSK-127	10,0	10,33±1,8	+71,0
14.	AV-216	10,0	9,85±0,57*	+63,0
15.	AV-218	10,0	9,44±0,32*	+56,0
16.	AV-223	10,0	9,09±0,63	+50,0
17.	DSK-71	10,0	8,2±0,46*	+36,0
18.	AV-231	10,0	8,15±0,79*	+35,0
19.	DSK-128	10,0	7,53±0,39*	+25,0
20.	DSK-114	10,0	7,3±0,44*	+21,0
21.	AV-225	10,0	6,30±1,41	+4,3
22.	AV-229	10,0	4,92±0,9	-18,5

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

5 У найбільшій мірі спроможність підвищувати фізичну витривалість організму проявилась під дією сполук з лабораторними шифрами AV-224, DSK-38, AV-227, DSK-39 та AV-228 (сполуки-лідери): тривалість плавального тесту на їх тлі зроста відповідно на 318, 291, 206, 171 та 167 % проти 141 % у бемітилу. При цьому за ефективність сполуки AV-224 та DSK-38 вірогідно переважали референс-препарат відповідно у 2,2 та 2,0 рази, а решта вказаних речовин

10 співставлялась з еталонним актопротектором.

В подальших дослідженнях встановлено, що актопротекторна дія солей (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)-алкілкарбонових кислот є дозозалежною (табл.2). В найбільшій мірі зазначена активність притаманна сполукам DSK-38, DSK-39 та AV-224: їх показники ED<sub>50</sub> становили відповідно 4,8; 5,5 та 5,6 мг/кг проти 34 мг/кг у бемітилу.

15

Таблиця 2

Вплив різних доз досліджуваних сполук-лідерів на тривалість плавання щурів у воді при 124-26 °С, (M±m, n=6)

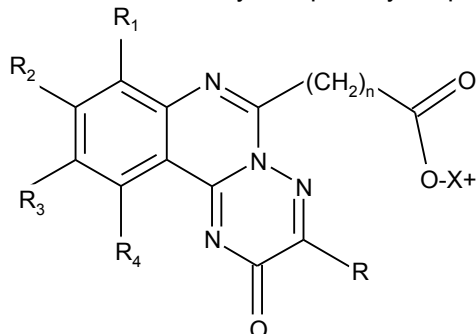
N п/п	Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість плав, тесту, хв., M±m	Динаміка відносно контролю, %	ED <sub>50</sub> , мг/кг
1.	DSK-38	10,0	23,63±2,65*	+291,0	4,8
		7,5	11,48±0,53*	+90,0	
		5,0	9,97±0,57*	+65,0	
		2,5	8,58±0,71*	+42,0	
2.	DSK-39	10,0	16,4±1,5*	+171	5,5
		7,5	10,4±0,32*	+72,4	
		5,0	7,23±0,42*	+46,6	
3.	AV-224	10,0	25,25±3,4*	+318	5,6
		7,5	10,58±1,2*	+75	
		5,0	8,38±0,55*	+39	
4.	AV-227	10,0	18,45±1,5*	+205,5	6,9
		7,5	11,4±0,68*	+89,0	
		5,0	8,59±0,53*	+42,0	
5.	AV-228	10,0	11,54±1,36*	+91	7,8
		7,5	7,91±0,48*	+31	
		5,0	7,12±0,29*	+18	
6.	Бемітил	50,0	14,54±1,38*	+141	34,0
		37,5	9,74±0,44*	+61	
		25,0	7,22±0,23*	+9,5	
7.	Інтактні щури (контроль, n=21)	-	6,04±0,39		

Примітка: 1) \* - p<0,05 відносно контролю

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що солі (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)-алкілкарбонових кислот є носіями актопротекторної активності, яка у найбільшій мірі притаманна сполукам з лабораторними шифрами DSK-38, DSK-39 та AV-224: зазначені сполуки за показником ED<sub>50</sub> переважають в активності бемітил у 6-7 разів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Солі (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, що підвищують фізичну витривалість організму, формули III:



для яких R позначає метил-, хлорометил-, бромометил-, бензил-, фенетил-, феніл, 4-фторофеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-бутилфеніл, 3,4-диметилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл-, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, кожний незалежно один від одного позначає гідроген, алкіл-, алкокси-, галоген, гідрокси-, нітро-, аміно- та алкіламіно-; X+ позначає літій,

натрій, калій, амоній, алкіламоній, діалкіламоній, піролідиній, піперидиній, піперазиній, морфоліній та їх N-алкілзаміщені; n позначає 2,3.

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

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