УДК 547.831.856.1

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ ЯКОСТІ СУБСТАНЦІЇ 7,8-ДИГІДРО-3,7,7-ТРИМЕТИЛ-4-СТИРИЛ-2Н-ПІРАЗОЛО[3,4-В]ХІНОЛІН-5(4Н,6Н,9Н)-ОНУ – НОВОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ СПОЛУКИ З КОМПЛЕКСНОЮ АНТИДІАБЕТИЧНОЮ ДІЄЮ

Н.І. Земляна, С.В. Кравченко, Л.Є. Нікішина, В.В. Ліпсон

Розроблено спосіб одержання потенційного інгібітору ферменту 11β-гідроксистероїддегідрогенази 1-го типу 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-ону та хроматографічні методики контролю супутніх домішок і кількісного вмісту основної речовини у зразках субстанції, призначених для розширеного фармакологічного вивчення специфічних антидіабетичних властивостей в експерименті у тварин з моделями цукрового діабету 2-го типу, що супроводжуються ожирінням.

Ключові слова: трикомпонентна циклоконденсація, 3-метил-5-амінопіразол, 5,5-диметилциклогексан-1,3-діон, 3-фенілпроп-2-еналь, аналітична атестація, розчинність, хроматографічна чистота, антидіабетична активність.

Вступ

З метою пошуку нових сполук з антидіабетичними властивостями, придатних для створення на їх основі пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), що супроводжується ожирінням, шляхом попереднього скринінгу *in silico* методом молекулярного докінгу на 3D моделях 11β-гідроксистероїддегідрогенази 1 (11β-HSD1) людини та експериментальних тварин з більш ніж 20 тис. структур з рядів частково гідрогенізованих піразоло[3,4-*b*]піридинів, -хінолінонів, -[1,5-*a*]піримідинів, тіазоло[2,3-*a*]піримідинів, сульфоніл-піперазинів та тіазолідинів нами було відібрано 27 структур дигідропіразоло-[3,4-*b*]хінолінонів, які виявили спорідненість до вказаної мішені.

Зосередженість на 11β-HSD1 обумовлена тим, що низкою тривалих клінічних спостережень доведено зв'язок між ожирінням, ЦД2 і серцево-судинними захворюваннями [1-4]. У першу чергу, в цьому зв'язку заслуговують на увагу гормональні чинники метаболічних порушень і розладів серцево-судинної системи – глюкокортикоїди – гормони кори наднирникових залоз, які є важливими регуляторами вуглеводного метаболізму. Фермент 11β-HSD1 відіграє ключову роль у позанадниркового дорецепторному обміні цих гормонів, у людини він каталізує перетворення неактивного кортизону в активний кортизол в інсулін-чутливих органах і тканинах (у печінці, жировій тканині, легенях, центральній нервовій системі, ендотелії аорти) [5,6]. При ЦД2 причиною локального надлишку кортизолу і його негативного впливу на розвиток інсулінорезистентності є підвищена активність 11β-HSD1 у вісцеральній жировій тканині та печінці. Застосування інгібіторів цього ферменту є виправданою стратегією зниження периферичного рівня кортизолу, що, в свою чергу, сприятиме зменшенню ендогенної продукції глюкози, гіперглікемії, дисліпідемії та підвищенню чутливості до інсуліну [6,7]. Тому протягом останнього десятиріччя 11β-HSD1 є однією з популярних мішеней у конструюванні антидіабетичних засобів [8-10].

Серед відібраних шляхом віртуального скринінгу дигідропіразоло[3,4-*b*]хінолінонів найбільшу спорідненість до зазначеного ферменту (розрахований виграш в енергії при утворенні відповідного комплексу E_{Doc} = -8.7- (-10.3) ккал/моль) виявили структури, які мали при С-3 та С-4 атомах піразолохінолін-5-онової системи метильну групу та арилвінільний замісник відповідно. У зв’язку з цим нами трикомпонентною конденсацією 3-метил-5-амінопіразолу з 3-арилпроп-2-еналями та циклічними 1,3-дикетонами синтезовано ряд 3-метил-4-[(*E*)-2-арилвініл]-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, вивчено їх хімічні властивості [11] та проведено первинні фармакологічні випробування гострої токсичності, антиоксидантної (*in vitro*) та гіпоглікемізуючої (*in vivo*) активності, за результатами яких відібрано низькотоксичну (5 клас токсичності) сполуку – 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-он (умовна назва LV-2418) – перспективну для подальшого дослідження її специ-

© Земляна Н.І., Кравченко С.В., Нікішина Л.Є., Ліпсон В.В., 2017 lipson@ukr.net

фічної антидіабетичної дії у експериментальних тварин з моделями ЦД2, що супроводжується ожирінням та інсулінорезистентністю [12].

Мета поданого дослідження полягає у відпрацюванні методики синтезу 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-ону, яка забезпечує стабільну якість субстанції, призначеної для розширеного доклінічного вивчення, а також у визначенні методів контролю у ній супутніх домішок та вмісту основної речовини.

Обговорення результатів

Біологічно активна сполука LV-2418 утворюється при взаємодії еквімольних кількостей 3-метил-5-амінопіразолу **1**, 3-фенілпроп-2-еналю **2** та 5,5-диметилциклогексан-1,3-діону **3** у середовищі розчинника (схема 1). При використанні у якості останнього висококиплячого ДМФА цільовий піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он **4** одержано разом із продуктом його окиснення **5**. Тому при відпрацюванні методики синтезу сполуки **4** порівнювали результати відтворюваності процесу циклоконденсації у спиртах та ацетонітрилі. При цьому оцінювали вихід продукту в залежності від розчинника, температури і тривалості процесу. Результати експериментів наведено у табл.1.

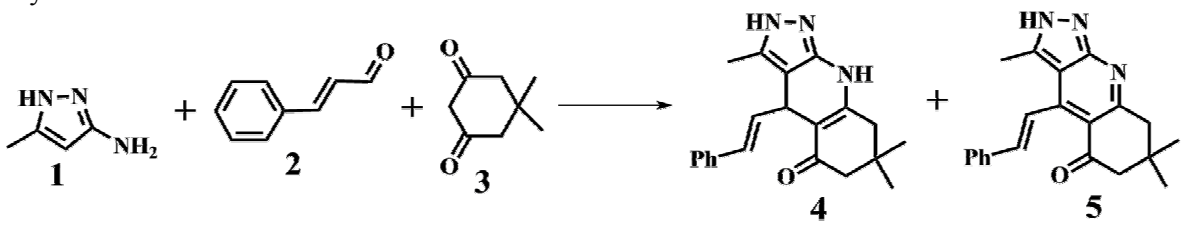

Схема 1

Таблиця 1. Результати відтворення методики синтезу сполуки **4** (LV-2418) у різних розчинниках.

№ досліду	Завантаження реагентів υ, ммоль	Розчинник, V, мл	Умови синтезу	Механічне перемішування	Вихід, %		Т. пл., °С сполуки **4**
					сполука **4**	сполука **5**	
1	1	ДМФА, 1	Δ, 1 год	-	56	28	312-315
2	1	ДМФА, 1	Δ, 15 хв	-	68	17	313-315
3	1	*н*-бутанол, 2	Δ, 15 хв	-	53	14	314-317
4	10	*н*-бутанол, 10	Δ, 10 хв	-	55	12	314-316
5	5	2-пропанол, 5	Δ, 15 хв	-	50	10	315-317
6	1	етанол, 2	Δ, 15 хв	-	54	8	314-316
7	10	етанол, 8	45-55 °С, 10 хв	-	62	~ 5	318-320
8	20	етанол, 15	45-55 °С, 10 хв	+	73	~ 5	318-320
9	80	етанол, 25	45-55 °С, 10 хв	+	70	~ 5	318-320
10	1	ацетонітрил, 2	Δ, 10 хв	-	47	10	314-316

З даних табл.1 випливає, що тривале кип'ятіння вихідних реагентів у будь-якому з досліджуваних розчинників сприяє накопиченню у реакційному середовищі гетероароматичної похідної **5**. Зменшити її утворення дозволяє проведення циклоконденсації у середовищі етанолу при температурі 45-55 °С і перемішуванні. Завдяки більшій розчинності порівняно із піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-оном **4**, сполука **5** залишається у фільтраті після вилучення цільового продукту. Втім як домішка певна її кількість потрапляє і до осаду речовини **4**. Для вилучення її, а також супутніх речовин, на кшталт вихідних, аміну **1**, дикетону **3** та продукту окиснення ненасиченого альдегіду **2** – цинамової кислоти, випробувано декілька способів очистки: перекристалізація з *н*-бутанолу, 2-пропанолу та промивка розчинниками на фільтрі. З-за низької розчинності сполуки **4** у спиртах (табл. 2) для перекристалізації потрібні великі об'єми цих розчинників та тривале кип'ятіння, що також веде до часткового перетворення дигідропохідної **4** на гетероароматичну сполуку **5**. Втрати досліджуваної субстанції при цьому наближаються до 30 %.

Найбільш прийнятним методом видалення супутніх домішок є фільтрування осаду сполуки **4** з теплої реакційної суміші і промивання його на фільтрі декількома порціями гарячого етанолу до одержання безбарвного фільтрату.

Для атестації біологічно активної сполуки **4** LV-2418 були використані традиційні фармакопейні методи [13]: визначення температури плавлення, вивчення розчинності в розчинниках різної полярності, ІЧ- та УФ-спектроскопія, розроблено методики контролю супутніх домішок, а також оцінено кількісний вміст основної речовини в синтезованих зразках.

Експериментальна частина

Методика синтезу 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-ону (LV-2418).

До розчину еквімольних кількостей 3-фенілпроп-2-еналю **2** та 5,5-диметилциклогексан-1,3-діону **3** в етанолі додають 3-метил-5-амінопіразол також в еквімольній кількості і витримують при температурі 45-55 °С та перемішуванні 10-15 хв. Осад, що утворився, відфільтровують і промивають на фільтрі гарячим етанолом до безбарвного фільтрату.

Визначення розчинності сполуки LV-2418. Для вивчення здатності речовини розчинятися брали наважку 50 мг, поміщали у конічну колбу і додавали розчинник порціями за допомогою бюретки. Аналіз проводили за кімнатної температури. Результати наведено у табл. 2.

Таблиця 2. Вивчення розчинності сполуки LV-2418.

Розчинник	Приблизна кількість розчинника, необхідна для розчинення 1 г LV-2418, мл	Описовий термін розчинності
Етанол	420	Мало розчинна
Метанол	300	Мало розчинна
Розчин гідроксиду калію в етанолі 0,5 моль/л	32	Помірно розчинна
Розчин хлористоводневої кислоти в етанолі 0,1 моль/л	70	Помірно розчинна
ДМСО	70	Помірно розчинна
ДМФА	30	Розчинна
Хлороформ	3450	Дуже мало розчинна

Температуру плавлення визначали капілярним методом [13] на приладі ПТП за допомогою термометрів ТЛ-6 з ціною поділки 0,1 ºС. Речовину висушували у сушильній шафі при температурі 105 ºС, розтирали і поміщали у капілярну трубку до одержання згущеного стовпчика заввишки від 4 до 6 мм. Капіляр поміщали у камеру, повітря в якій нагрівалося електричною спіраллю зі швидкістю 1 град/хв. Температура плавлення LV-2418 становить 318-320 ºС.

Ідентифікація. Для ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів зазвичай використовують спектрофотометрію в інфрачервоній і ультрафіолетовій областях спектру [13]. ІЧ-спектр сполуки у таблетках KBr зареєстрований на спектрофотометрі Specord-M 82 у діапазоні хвильових чисел від 3700 до 700 $см^{-1}$. Найбільш характеристичним є поглинання у інтервалі 3153–2958 (суперпозиція розширеної смуги асоційованої групи NH та фрагментів CH_2, CH_3 циклогексанового кільця), а також карбонільної групи при 1584 $см^{-1}$.

УФ-спектр речовини LV-2418 в етанолі реєстрували за допомогою спектрофотометру Shimadzu UV-2450 у кюветах з товщиною шару 1 см в інтервалі від 200 до 350 нм. Цей спектр має два максимуми поглинання за довжин хвиль 256 і 335 нм та мінімуми за довжин хвиль 228 і 292 нм (рис.1). Визначені коефіцієнти молярного поглинання для двох максимумів становлять відповідно 22600 і 15700 л/моль·см.

Випробування на хроматографічну чистоту зразків сполуки LV-2418.

При розробці методики аналізу сполуки LV-2418 методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) постала задача отримати хроматограми з ефективним розділенням піків основної речовини та вихідних реагентів або побічних продуктів як можливих домішок:

домішка **A** – 5,5-диметилциклогексан-1,3-діон;

домішка **B** – 3-фенілпроп-2-енова кислота (цинамова кислота - можливий побічний продукт реакції);

домішка **C** – 3-фенілпроп-2-еналь (цинамовий альдегід);

домішка **D** – 5-аміно-3-метил-1*H*-піразол;

домішка **E** – 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(6*H*)-он (можливий побічний продукт реакції).

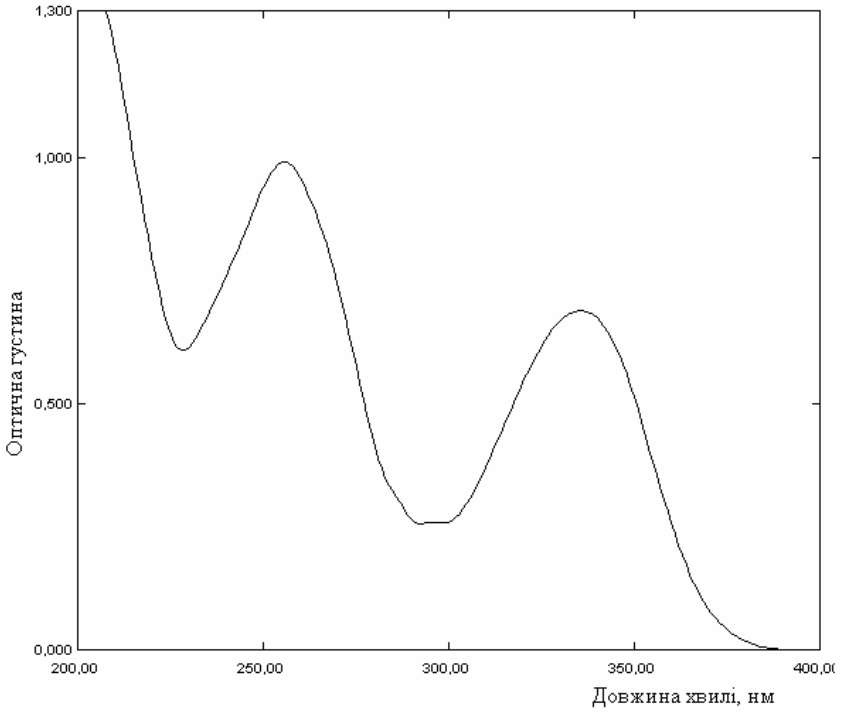

Рисунок 1. Спектр поглинання розчину сполуки LV-2418 в етанолі ($C = 4.4 \cdot 10^{-5}$ моль/л).

Як модифікатори рухомої фази застосовували метанол, ацетонітрил, лаурилсульфат натрію; pH водної частини рухомої фази варіювали від 2.7 до 8.5. Найкращого розділення досягли для суміші ацетонітрилу і водного розчину фосфорної кислоти з pH 3.45.

Приготування випробовуваного розчину. Наважку 0.100 г зразка сполуки LV-2418 поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 70 мл суміші ацетонітрил – водний розчин фосфорної кислоти з pH 3.45 у співвідношенні 41:59 (рухома фаза), доводили до мітки тим же розчинником, перемішували.

Приготування розчинів порівняння домішок. Наважки по 0.025 г робочих стандартних зразків домішок поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли у рухомій фазі, доводили об'єм розчину рухомою фазою до позначки та перемішували. У мірну колбу місткістю 50 мл поміщали 1 мл одержаного розчину, додавали 0.2 мл випробовуваного розчину, доводили об'єм розчину рухомою фазою до позначки та перемішували. Одержані розчини фільтрували через фільтр мембранний поліамідний. Розчини використовували свіжоприготованими.

Хроматографували декілька разів по 20 мкл розчину порівняння на рідинному хроматографі Agilent 1200 з УФ-детектором за таких умов:

- колонка сталева, розміром 250×4.0 мм, заповнена силікагелем октилсилільним ендкепованим для хроматографії із розміром часток 5 мкм. Прийнятна колонка: Nucleosil 100-5 C18;
- рухома фаза: ацетонітрил − розчин фосфорної кислоти у воді з pH=3.45 (41:59);
- швидкість рухомої фази 1.0 мл/хв;
- температура колонки 40 ^{o}C;
- детектування за довжини хвилі 250 нм.

Проводили ідентифікацію піків домішок за допомогою інформаційної хроматограми (рис. 2) та табл. 3.

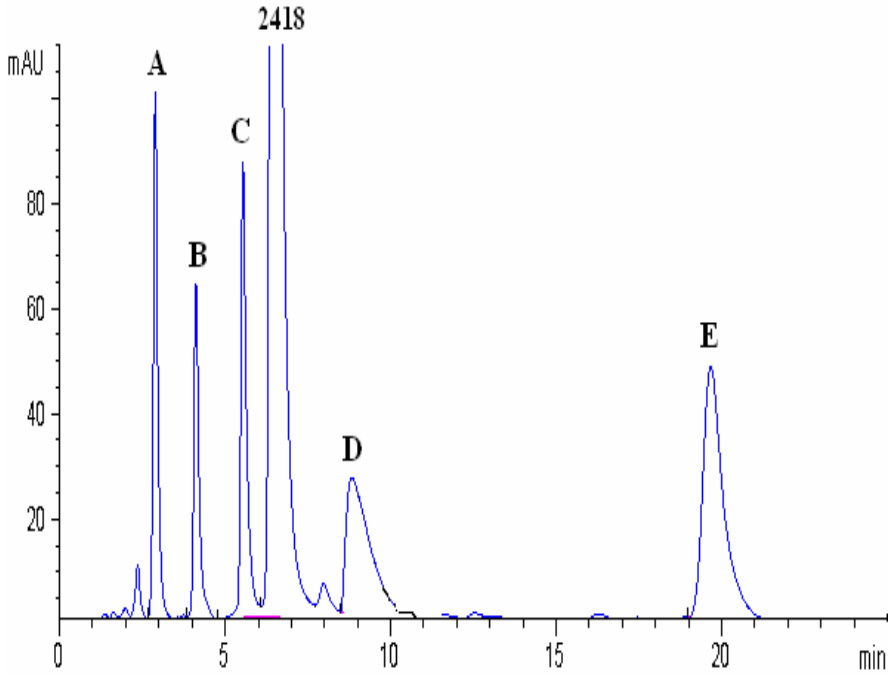

Рисунок 2. Інформаційна хроматограма для ідентифікації піків можливих домішок у зразках сполуки LV-2418.

Таблиця 3. Інформаційні дані для ідентифікації піків домішок у зразках сполуки LV-2418.

Назва домішки	Час утримування	
	приблизний, хв	відносний
Домішка **A** (5,5-диметилциклогексан-1,3-діон)	2.891	0.45
Домішка **B** (цинамова кислота)	4.119	0.64
Домішка **C** (цинамовий альдегід)	5.540	0.86
Домішка **D** (5-аміно-3-метил-1*H*-піразол)	8.834	1.37
Домішка **E** (7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(6*H*)-он)	19.672	3.04
сполука LV-2418	6.468	1

Придатність хроматографічної системи оцінювали за такими показниками:

- коефіцієнт розділення піків домішки **C** та сполуки LV-2418 має бути не менше 1.8;
- коефіцієнт симетрії піку кожної домішки має бути не більше 1.5;
- ефективність хроматографічної колонки, яку розраховано за піком кожної домішки, має бути не менше 2000 теоретичних тарілок.

Поперемінно хроматографували по п'ять разів по 20 мкл розчинів порівняння і випробовуваного. На хроматограмах випробовуваного розчину середня площа піка кожної домішки не має перевищувати середню площу відповідного піка на хроматограмах розчину порівняння (не більше 0.5 % кожної домішки). За допомогою розробленої методики проаналізовано 5 зразків LV-2418, одержаних за різних умов синтезу і очистки. Результати оцінки сумарної кількості домішок для кожного зразка за площами піків методом внутрішньої нормалізації наведено у табл. 4.

На рис. 3 подано хроматограму речовини з досліду № 5 (див. табл. 4), з якої видно, що крім основної сполуки зразок містить домішки **A**, **B**, **D**, **E**, загальна кількість яких складає 2 %. Отже вміст основної речовини 98 % є прийнятним для застосування синтезованого піразолохіноліну LV-2418 у фармакологічних дослідженнях.

Таблиця 4. Результати визначення сумарної кількості домішок у зразках сполуки LV-2418

Дослід №	Умови синтезу	Спосіб очистки	Сума домішок, %
1	Бутанол, кип'ятіння	Кристалізація з бутанолу	9.2
2	2-пропанол, кип'ятіння	Кристалізація з 2-пропанолу	1.35
3	Ацетонітрил, кип'ятіння	Промивка ацетонітрилом на фільтрі	2.8
4	Етанол, перемішування (45-55°C)	Промивка етанолом на фільтрі	4.6
5	Етанол, перемішування (45-55°C)	Відмивка гарячим етанолом на фільтрі	2.00

Розроблені методики синтезу і очистки 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-ону дозволяють одержувати цю біологічно активну сполуку належної якості (не менше 98 % вмісту основної речовини), яку підтверджено методом ВЕРХ.

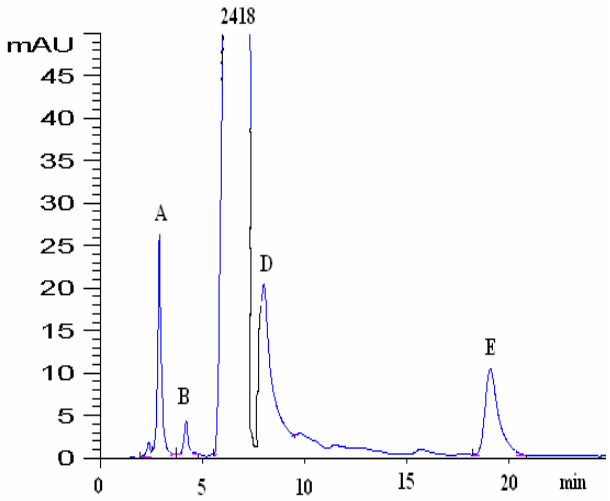

Рисунок 3. Хроматограма розчину речовини LV-2418 (зразок № 5)

Література

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. S64-S71.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 6th edition, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
3. Day C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology // Diabetes Vasc. Dis. Res. – 2007. – Vol. 4. – P. 32-38.
4. Bays H. E., Chapman R. H., Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys // Int. J. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 61. – P. 737-747.
5. Stewart P. M. Tissue-specific Cushing's syndrome uncovers a new target in treating the metabolic syndrome – 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 // Clin. Med. – 2005. – Vol. 5. – P. 142-146.
6. Fotsch C., Wang M. Blockade of glucocorticoid excess at the tissue level: inhibitors of 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a therapy for type 2 diabetes // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51. – P. 4851-4857.
7. Hughes K. A., Webster S. P., Walker B. R. 11-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β-HSD1) inhibitors in type 2 diabetes mellitus and obesity // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2008. – Vol. 17. – P. 481-496.

8. Webster S. P., Pallin T. D. 11-β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as therapeutic agents // Expert Opin. Ther. Patents. – 2007. – Vol. 17. – P. 1407-1422.
9. Boyle C. D., Boyle C. D., Kowalski T. J. 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents // Expert Opin. Ther. Patents. – 2009. – Vol. 19. – P. 801-825.
10. Ge R., Huang Y., Liang G., Li X. 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as promising therapeutic drugs for diabetes: status and development // Curr. Med. Chem. – 2010. – Vol. 17. – P. 412-422.
11. Земляная Н.И., Бородина В.В., Мусатов В.И., Шишкина С.В., Софронов Д.С., Липсон В.В. Циклоконденсации 3-алкилпиразол-5-аминов с 3-арилпроп-2-еналями и циклическими 1,3-дикетонами // Журнал орг. химии. – 2017. – Т.53. – С. 576-585.
12. Красова Н.С., Гладких О.І., Лещенко Ж.А., Тижненко Т.В., Опалейко Ю.А., Зубатюк Т.О., Ліпсон В.В., Полторак В.В. Ефект потенційного інгібітора 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази 1 типу на функціонально-метаболічні показники щурів з експериментальним цукровим діабетом // Ендокринологія. – 2014. – Т.19. – С.314.
13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

References

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. S64-S71.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 6th edition, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
3. Day C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology // Diabetes Vasc. Dis. Res. – 2007. – Vol. 4. – P. 32-38.
4. Bays H. E., Chapman R. H., Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys // Int. J. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 61. – P. 737-747.
5. Stewart P. M. Tissue-specific Cushing's syndrome uncovers a new target in treating the metabolic syndrome – 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 // Clin. Med. – 2005. – Vol. 5. – P. 142-146.
6. Fotsch C., Wang M. Blockade of glucocorticoid excess at the tissue level: inhibitors of 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a therapy for type 2 diabetes // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51. – P. 4851-4857.
7. Hughes K. A., Webster S. P., Walker B. R. 11-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β -HSD1) inhibitors in type 2 diabetes mellitus and obesity // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2008. – Vol. 17. – P. 481-496.
8. Webster S. P., Pallin T. D. 11-β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as therapeutic agents // Expert Opin. Ther. Patents. – 2007. – Vol. 17. – P. 1407-1422.
9. Boyle C. D., Boyle C. D., Kowalski T. J. 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents // Expert Opin. Ther. Patents. – 2009. – Vol. 19. – P. 801-825.
10. Ge R., Huang Y., Liang G., Li X. 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as promising therapeutic drugs for diabetes: status and development // Curr. Med. Chem. – 2010. – Vol. 17. – P. 412-422.
11. Zemlyanaya N.I., Borodina V.V., Musatov V.I., Shishkina S.V., Sofronov D.S., Lipson V.V. Cyclocondensations of 3-alkylpyrazol-5-amines with 3-arylprop-2-enals and cyclic 1,3-diketones / Russ. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 53. – P. 582-591.
12. Krasova N.S., Gladkih A.I., Leschenko J.A., Tizhnenko T.V., Opaleiko J.A., Zubatuk T.A., Lipson V.V., Poltorack V.V. Efekt potenciynogo ingibitora 11-beta-gidroksisteroiddegidrogenazi 1 tipu na funkcionalno-metabolichni pokazniki schuriv z eksperimentalnim cukrovim diabetom // Endokrinologiya. – 2014. – T.19. – S.314.
13. Derjavna Farmakopeya Ukrai`ni / Derjavne pi'dprie"mstvo “Naukovo-ekspertniy farmakopeyniy centr”. – 1-e vid. – H. : RI'REG, 2001. – 556 s.

Поступила до редакції 6 вересня 2017 р.

Н.И. Земляная, С.В. Кравченко, Л.Е. Никишина, В.В. Липсон. Синтез и анализ качества субстанции 7,8-дигидро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолин-5(4*H*,6*H*,9*H*)-она – нового биологически активного соединения с комплексным антидиабетическим действием.

Разработаны способ получения потенциального ингибитора фермента 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа – 7,8-дигидро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-пиразоло-[3,4-*b*]хинолин-5(4*H*,6*H*,9*H*)-она и хроматографические методики контроля сопутствующих примесей и количественного содержания основного вещества в образцах субстанции, предназначенных для расширенного фармакологического изучения специфических антидиабетических свойств в эксперименте у животных с моделями сахарного диабета 2-го типа, сопровождающихся ожирением.

Ключевые слова: трехкомпонентная циклоконденсация, 3-метил-пиразол-5-амин, 5,5-диметилциклогексан-1,3-дион, 3-фенилпроп-2-еналь, аналитическая аттестация, растворимость, хроматографическая чистота, антидиабетическая активность.

N.I. Zemlyanaya, S.V. Kravchenko, L.Eu. Nikishina, V.V. Lipson. Synthesis and analysis of the quality of the substance of 7,8-dihydro-3,7,7-trimethyl-4-styryl-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5(4*H*,6*H*,9*H*)-one – a new biologically active compound with complex antidiabetic action.

A method for the synthesis of potential inhibitor of the enzyme 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 – 7,8-dihydro-3,7,7-trimethyl-4-styryl-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5(4*H*,6*H*,9*H*)-one, methods for the control of concomitant impurities and the quantitative content of the main substance in the samples of the compound intended for an expanded pharmacological study of specific antidiabetic properties in experimental animal models of type 2 diabetes mellitus accompanied by obesity were developed.

Keywords: three-component cyclocondensation, 3-methylpyrazol-5-amine, 5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione, 3-phenylprop-2-enal, analytical quality assessment, solubility, chromatographic purity, antidiabetic activity.