



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97632** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
C07D 249/00
A61K 31/41 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

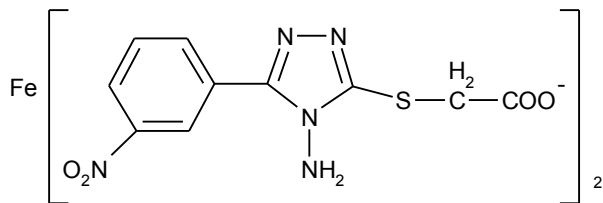
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 10897</p> <p>(22) Дата подання заявки: 06.10.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2015</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2015, Бюл.№ 6</p> <p>(72) Винахідник(и): Тржецинський Сергій Дмитрович (UA), Клеванова Вікторія Сергіївна (UA), Щербак Марина Олексіївна (UA), Каплаушенко Андрій Григорович (UA)</p>	<p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Тржецинський Сергій Дмитрович, вул. Грязнова, 75/1, м. Запоріжжя, 69002 (UA), Клеванова Вікторія Сергіївна, вул. Каховська, 28, смт Кушугум, Запорізький р-н, 70450 (UA), Щербак Марина Олексіївна, вул. Республіканська, 185, кв. 81, м. Запоріжжя, 69067 (UA), Каплаушенко Андрій Григорович, вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA)</p>
--	--

(54) ФЕРУМ(II) 2-(5-(3-НІТРОФЕНІЛ)-4-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТ, ЩО ВІЯВЛЯЄ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

Ферум(II) 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат формули:



що виявляє гіпоглікемічну активність.

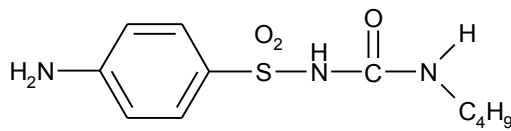
UA 97632 U

Корисна модель належить до медицини та фармації і може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазолу, що використовуються для фармакокорекції патологічних станів, зумовлених абсолютною недостатністю інсуліну внаслідок поєданого впливу різних ендогенних (генетичних) та екзогенних чинників, що призводять до порушення всіх видів обміну речовин, ураження судин, нервів, різних органів і тканин.

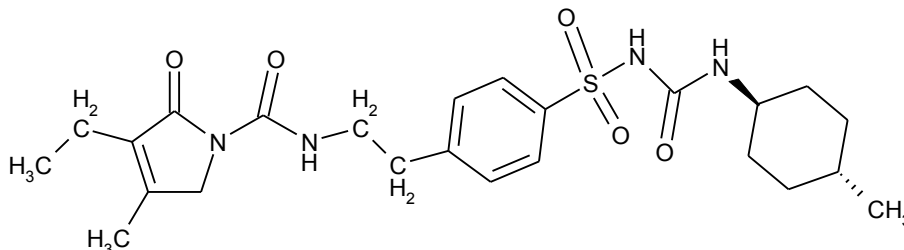
Цукровий діабет - одне з найбільш поширених захворювань людини, що складає близько 4-5 % всієї популяції, а у осіб після 65 років - 10-15 %. Актуальність проблеми цукрового діабету зумовлена не тільки значною поширеністю захворювання, а й тим, що він є базою для розвитку складних супутніх захворювань та ускладнень, ранньої інвалідності та смертності.

Найактивнішими цукрознижуючими засобами є похідні сульфонілсечовини, бігуаніди, інгібітори α -глюкозидази, глітазони. Але застосування вищевказаних засобів може призвести до небажаних побічних ефектів, таких як: нудота, блювота, слабкість, анорексія, жовтяниця, "металевий" присмак у роті, відсутність апетиту, потемніння сечі, метеоризм, шкірні висипи, тощо.

Найбільш близьким, за хімічною структурою та активністю, аналогом речовини, що заявляється, є карбутамід, що проявляє гіпоглікемічну дію (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - С. 558) і має формулу:



Проте речовина проявляє недостатньо високу гіпоглікемічну дію. Аналогом для речовини, що заявляється, є глімерірид (Glimerigidum), що виявляє гіпоглікемізуючу дію (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - С. 561-562) і має формулу:



Суттєві ознаки аналога і корисної моделі, що збігаються, є такі:

наявність в структурі нітрогенвмісного п'ятичленного гетероциклу;
присутність в молекулах обох сполук шестичленного циклу з вираженими ароматичними властивостями;

молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3, -2 і -1;

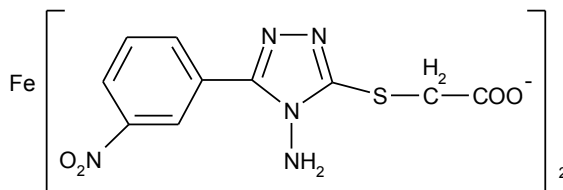
наявність в обох молекулах речовин атому Оксигену

наявність в обох молекулах речовин атому Сульфуру.

Така структура сполуки забезпечує: доступність реактивів для синтезу, більш просту методику отримання і має більші показники гіпоглікемічної активності.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення нової біологічно активної сполуки, що може знайти своє застосування як оригінальний лікарський засіб в ряді 1,2,4-триазолу і яка проявляє високу гіпоглікемічну активність.

Поставлена задача вирішується тим, що ферум(II) 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу має 3-нітрофенільний радикал, при N_4 атомі ядра 1,2,4-триазолу містить аміногрупу, а також має в своєму складі іон феруму та двовалентний атом Сульфуру і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією калію 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату та ферум (II) сульфату у середовищі води при температурі 65-67 °С.

Приклад.

5 До розчину, утвореного нагріванням суміші 6,68 г (0,02 моль) калію 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату і 10 мл води додають 1,52 г (0,01 моль) ферум (II) сульфату. Реакційну суміш нагрівають на водяній бані. Відфільтровують, перекристалізують з води. Вихід складає 5,72 г (82 % в розрахунку на калій 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат). Коричнева кристалічна речовина з $T_{пл}$ 260-262 °С (з води), легко розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 37,25; Н 2,53; N 21,76; S 9,93; $C_{20}H_{16}FeN_{10}O_8S_2$.

Вирахувано, % С 37,28; Н 2,50; N 21,74; O 19,86; S 9,95.

15 В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання -C=N-групи у циклі при 1557 cm^{-1} , C-S-групи при 686 cm^{-1} , асиметричної NO_2 -групи при 1538 cm^{-1} , ароматичної групи при 1592 cm^{-1} , аміногрупи при 3323 cm^{-1} .

Можливу гіпоглікемічну активність нової речовини оцінювали за змінами концентрації глюкози крові тварин після її одноразового введення.

Як тест-системи були використані щури-самці лінії Wistar, масою 180-200 г, які утримувались в стандартних умовах віварію. Тварини були розділені на групи по 6 піддослідних у кожній (n=6).

20 Скринінг проводили на тваринах, які протягом тижня отримували стандартний корм з достатньою кількістю вуглеводів, так як виразність цукрознижуючого ефекту препаратів у інтактних тварин також залежить від характеру харчування. Для того, щоб виключити вплив їжі на всмоктування досліджуваної речовини їх залишали голодними протягом ночі.

25 Речовину, що досліджується, вводили перорально за допомогою зонда у вигляді водного розчину або тонкодисперсної водної емульсії, стабілізованої твіном-80, у випадку нерозчинності сполуки в воді. Доза кожної сполуки складала 1/10 від її молекулярної маси.

Визначення глюкози в крові проводилось з використанням експрес-аналізатора глюкометра "Gamma mini". Проби крові для аналізу брали із хвостової вени до та через 2, 4, 6, 8 годин після введення речовини.

30 Для проведення експерименту також були сформовані контрольна група тварин, які отримували плацебо - воду дистильовану в еквівалентній кількості, та групу, якій вводили цукрознижуючий препарат, похідне сульфонілсечовини 3 покоління - глімепірид (4 мг/кг), що максимально наближається до нових речовин за структурою. Результати випробувань наведені у таблиці.

35

Таблиця

№ п/п	Назва введеної сполуки	статистичні параметри	до введення сполуки	через 2 год. після введення сполуки	через 4 год. після введення сполуки	через 6 год. після введення сполуки	через 8 год. після введення сполуки
1	Контроль (вода дистильована)	$X \pm S_x$	3,71±0,122	3,51±0,181	3,76±0,237	3,71±0,16	3,56±0,185
		%	100	95,05	100,54	100,54	96,76
2	Глімепірид	$X \pm S_x$	3,55±0,147	2,63±0,105	1,56±0,095	1,66±0,102	1,85±0,084
		%	100	74,40	44,56	47,43	52,67
		Δ %	-	-20,56	-55,98	-53,11	-44,09
3	Ферум(II) 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	$X \pm S_x$	4,95±0,092	3,08±0,101	1,56±0,091	1,43±0,084	1,35±0,067
		%	100	62,29	31,65	28,96	27,27
		Δ %	-	-32,76	-68,89	-71,58	-69,49

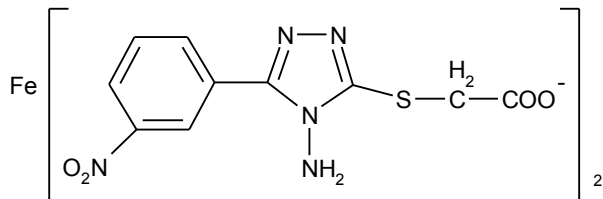
Примітки: $X \pm S_x$ - середній рівень глюкози до та через 2,4,6,8 годин після введення сполуки, ммоль/л; % - середній рівень глюкози до та через 2,4,6,8 годин після введення сполуки, %; Δ % - різниця в порівнянні з контролем.

З результатів дослідження видно, що ферум(II) 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат проявляє більші показники гіпоглікемічної активності.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Ферум(II) 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат формули:



що виявляє гіпоглікемічну активність.

10

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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