



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97634** (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 10900</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) 2-((3-МЕРКАПТО-5-(3-НІТРОФЕНІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-ІЛ-ІМІНО)МЕТИЛ)ФЕНОЛ, ЩО ВІЯВЛЯЄ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

2-((3-Меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл-іміно)метил)фенол, що виявляє гіпоглікемічну активність.

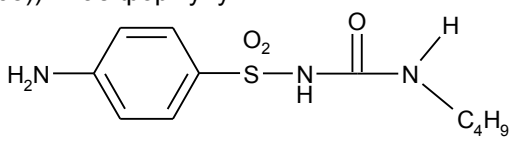
UA 97634 U

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 цукрового діабету, що виникає внаслідок високого рівня глюкози в сироватці крові.

5 Цукровий діабет - одне з найбільш поширених захворювань людини. За даними Міжнародної федерації діабету 2013 кількість хворих на цукровий діабет у світі досягла рекордної цифри - 366 мільйонів, а в 2030 році становитиме 552 мільйони. Актуальність проблеми цукрового діабету зумовлена розвитком складних супутніх захворювань та ускладнень, ранньої інвалідності та смертності.

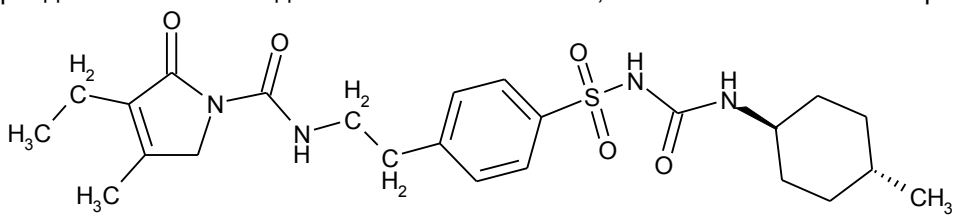
10 Найактивнішими цукрознижуючими засобами є похідні сульфонілсечовини, бігуаніди, інгібітори α -глюкозидази, глітазони. Але застосування вищевказаних засобів може призвести до небажаних побічних ефектів, таких як: нудота, блювота, слабкість, анорексія, жовтяниця, "металевий" присмак у роті, відсутність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

15 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. идоп.-М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - С. 558 (2005)) і має формулу:



20 Проте речовина проявляє недостатньо високу гіпоглікемічну дію.

Найближчим аналогом до речовини, що заявляється, є глімепірид (Glimepiridum), що виявляє гіпоглікемізуючу дію (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. идоп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - С. 561-562. і має формулу:



25 Суттєві ознаки найближчого 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;

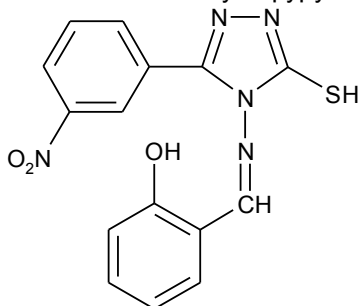
30 - наявність в обох молекулах речовин атому Оксигену

- 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.

35 В основу корисної моделі поставлена задача створити нову біологічно активну сполуку, що може знайти своє застосування як оригінальний лікарський засіб в ряду 1,2,4-триазолу і яка проявляє високу гіпоглікемічну активність.

40 Поставлена задача вирішується тим, що 2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл-іміно)метил)фенол в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить 3-нітрофенільний радикал, при N_4 атомі ядра 1,2,4-триазолу - залишок аміноліден-2-фенолу, а також має в своєму складі двовалентний атом сульфуру і має формулу:



Сполука, що заявляється, отримують взаємодією 4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону та 2-гідроксибензальдегіду у середовищі кислоти ацетатної при температурі 100-105 °С. Приклад.

До розчину, утвореного нагріванням суміші 2,37 г (0,01 моль) 4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону і 20 мл кислоти ацетатної додають 1,22 г (0,01 моль) 2-гідроксибензальдегіду. Реакційну суміш кип'яють 20 хв, залишають при кімнатній температурі на 24 год. Осад відфільтровують, перекристалізують з кислоти ацетатної. Вихід складає 2,97 г (58 % в розрахунку на 4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіон). Жовта кристалічна речовина з Тпл. 198-200 °С (з кислоти ацетатної), мало розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 52,75, Н 3,23, N 20,53, S 9,37. C₁₅H₁₁N₅O₃S.

Вирахувано, % С 52,78, Н 3,25, N 20,52, O 14,06, S 9,39.

В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання -C=N- групи у відкритому ланцюзі при 1640 см⁻¹, -C=N-групи у циклі при 1480 см⁻¹, C-S-групи при 667 см⁻¹, симетричної NO₂-групи при 1335 см⁻¹, асиметричної NO₂-групи при 1510 см⁻¹, ароматичної групи при 1600 см⁻¹.

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

Як тест-система 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).

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.

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.

Для проведення експерименту також були сформовані контрольна група тварин, які отримували плацебо - воду дистильовану в еквівалентній кількості, та група, 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.

Таблиця

№ п/п	Назва сполуки 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±Sx	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±Sx	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	2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл-іміно)метил)фенол	X±Sx	5,08±0,079	3,96±0,162	2,18±0,094	1,3±0,057	1,23±0,049
		%	100	78,03	42,95	25,57	24,26
		Δ %	-	-17,02	-57,59	-74,97	-72,50

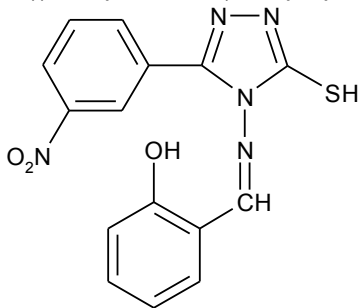
Примітки: X±Sx - середній рівень глюкози до та через 2,4,6,8 годин після введення сполуки, ммоль/л; % - середній рівень глюкози до та через 2,4,6,8 годин після введення сполуки, %; Δ% - різниця в порівнянні з контролем.

З результатів дослідження видно, що 2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл-іміно)метил)фенол проявляє більші показники гіпоглікемічної активності.

40

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

2-((3-Меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл-іміно)метил)фенол, формули:



5 що виявляє гіпоглікемічну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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